FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N° 1007

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'UNIVERSITE

par

Fayez ABI-EL-LAMAH

né le 21 avril 1932 à EL-MTEIM (Liban)

Présentée et soutenue publiquement le :

FIEVRES PROLONGEES INEXPLIQUEES AU DEPART

Président : M. BOUDIN, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'UNIVERSITE

par

Fayez ABI-EL-LAMAH

né le 21 avril 1932 à EL-MTEIM (Liban)

Présentée et soutenue publiquement le :

FIEVRES PROLONGEES INEXPLIQUEES AU DEPART

Président : M. BOUDIN, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon **BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . Jean **VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	N.
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof[r] à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOWSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.), MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.), POLONOVSKI (C.), ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.), LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch., KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.), CHAPUT (Mme A.), m.c. agr., GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.), AMELINE (A), pr. s. ch., HUGUIER (J.), OLIVIER (C.), PADOVANI (P.), POILLEUX (F.), ROUX (M.), VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.), PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.), MAYER (M.), RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon père,

A ma mère,

Auxquels je doit tout, avec toute ma tendresse et ma reconnaissance.

Puisse-tu maman chérie trouver ici la justification de tes espoirs et de tes sacrifices noblement consentis.

A ma belle famille

que j'estime

A ma femme

Collaboratrice avisée, tout mon amour.

A mon frère

qui est aussi mon ami

A mes soeurs,

ma grande affection

A mes enfants,

que je chéris

A mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538123_0023

A Monsieur le Professeur G. BOUDIN

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur de Pathologie et Thérapeutique Générales

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine ++

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le très grand honneur
de présider cette thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Marcel SEGUIN

Médecin-Chef de l'Hôpital de Mantes-la-Jolie

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Santé Publique.

A qui nous devons notre formation hospitalière, notre profond respect, et notre gratitude pour son enseignement et pour l'amour de la Médecine qu'il nous a inculquée.

A Monsieur le Docteur Daniel HAMEL

Ancien externe en 1er des Hôpitaux de Paris

Médecin Chef de Service à l'Hôpital de Mantes-la-Jolie.

Que nous admirons pour son esprit concis, et méthodique, qui a éclairé cette thèse par ses conseils.

Nous l'assurons de notre profond respect et de notre reconnaissance pour son enseignement et son affabilité constante.

A Monsieur le Docteur Michel BADIE

Chef de Service de Gynécologie de l'Hôpital de Mantes-la-Jolie.

Ses conseils pratiques dans la discipline obstétricale ont contribué à parfaire notre formation médicale;
Notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PAYENVILLE

Dermatologue de l'hôpital St-Louis.

Qui nous a toujours accueilli avec bienveillance à ses consultations de dermatologie à l'Hôpital de Mantes.

A mes maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris.

P L A N

Pages

INTRODUCTION 1

I.-
I.- PHYSIOPATHOLOGIE DES HYPERTHERMIES 7

II.- OBSERVATIONS 15

A.- Observations & statistiques puisées dans la littérature .. 17

B.- Observations personnelles 29

III.- ESSAI DE CLASSIFICATION DES MALADIES POUVANT PROVOQUER UNE FIEVRE PROLONGEE INEXPLIQUEE 69

1.- Infections 73

a) Catalogue court et rapide des affections qui peuvent donner une fièvre de courte durée 85

b) Fièvres prolongées infectieuses 89

I.- Présentation du malade fébrile 89

Examen clinique complet 89

Examens complémentaires 91

II.- Revue analytique des différentes causes de fièvre prolongée 101

A.- Septicémies et affections microbiennes ... 103

B.- Parasitoses 121

C.- Viroses 133

D.- Réticuloses virales et parasitaires 137

E.- Tuberculose 141

F.- Suppurationsprofondes latentes 147

2.- Néoplasies 155

3.- Collagénoses 201

4.- Hémopathies 221

5.- Etiologies diverses 285

CONCLUSION 293

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le but de notre travail est de montrer, à la suite de quelques observations personnelles et d'une revue de quelques travaux étrangers, combien le problème de certaines fièvres prolongées demeure difficile et entier, malgré les perfectionnements et les progrès obtenus dans la recherche scientifique et le domaine thérapeutique .

Ce problème diagnostique est toujours d'actualité et l'intérêt suscité par certaines pyrexies est loin d'être épuisé . On peut même dire que les progrès acquis dans le domaine diagnostique, s'ils ont permis la connaissance et la mise en évidence de certaines étiologies qui nous étaient autrefois inconnues, nous ont, par contre, révélé tout un domaine pathologique nouveau et encore mal exploré .

La pathologie semble en continuel remaniement . Outre les étiologies rares, difficilement mises en évidence autrefois et dont le diagnostic actuel est possible grâce aux acquisitions récentes, apparaissent des étiologies nouvelles, spontanément ou artificiellement crées . Par contre, d'autres agents morbides, autrefois très fréquents, sont en voie de disparition .

Très souvent, le praticien se trouve aux prises avec le problème des fièvres inexpliquées . Ce problème est quelquefois très ardu, et souvent compliqué par suite de l'intervention successive des thérapeutiques modernes actives, justifiées par l'angoisse du malade et l'inquiétude de son entourage .

Il n'est pas de clinicien qui ne se trouvera un jour aux prises avec les em-

bûches d'une fièvre prolongée inexpliquée et ne ressentira à un moment donné une angoisse devant une situation desespérée où aucune issue ne semble s'offrir et où même le bon sens s'émousse .

Pourtant, ce sera dans ces situations que se reconnaîtront la compétence et le sens clinique . C'est ici qu'il faudra faire preuve de prudence thérapeutique . Le clinicien, appelé au début d'un état fébrile bâtard, ou même banal, qui aura posé les jalons nécessaires au diagnostic ultérieur, sans se laisser tenter par la facilité de certaines thérapeutiques actuelles, aura autant de mérite que le clinicien qui en fera par la suite le diagnostic . Le mérite de l'un, même s'il est obscur ou discret, peut soutenir la comparaison avec le succès de celui qui aura résolu le problème diagnostique .

A l'heure actuelle, le problème des fièvres inexpliquées se pose différament et n'a pas la même valeur, suivant qu'il survient en début d'évolution ou après un temps de latence plus ou moins prolongé . Au départ, une tendance spontanée à l'optimisme est souvent affichée, méconnaissant les nombreux écueils et échecs qui pourraient survenir .

L'attitude initiale du praticien aura une grande influence sur l'évolution ultérieure de la pyrexie . De la thérapeutique entreprise au début, des quelques examens complémentaires demandés, complétés et comparés aux autres par la suite, de l'attitude première du clinicien dépendra quelquefois la durée de l'évolution de l'affection responsable et la possibilité d'en faire le diagnostic .

Si la hardiesse thérapeutique récompense quelquefois l'esprit de décision, elle doit se comprendre et s'intégrer dans un cadre où elle occupe une place de second plan . Elle doit céder le pas aux recherches et investigations indispensables au diagnostic, étayant certaines hypothèses, en éliminant d'autres . Elle ne doit être utilisée à titre exclusif que lorsqu'elle demeure la seule ressource d'un praticien n'ayant pas le secours de l'investigation para-clinique .

Autrefois obligé de se contenter de la seule aide de la clinique pure, le praticien n'est plus aujourd'hui aussi dépendant des nuances et des finesses séméiologiques . Celles-ci, toujours fort utiles sont actuellement relayées par les techniques de laboratoire et diverses investigations para-cliniques, surtout radiologiques . Elles gardent néanmoins une place de choix dans la recherche diagnostique et doivent inaugurer tout examen clinique soigneux et complet .

Celui-ci sera suivi de plusieurs séries d'investigations para-cliniques, dont la demande et l'orientation se fondera sur les données cliniques; l'évolution et les résultats des examens précédents .

Le mode de réaction de l'organisme à l'agression est très polymorphe . Ceci s'explique par la multiplicité des agressions microbiennes, parasitaires ou autres . D'autre part, il est bien connu qu'une même étiologie peut être responsable de multiples tableaux cliniques et évolutifs dissemblables, réalisant fréquemment des aspects inhabituels et trompeurs .

Ceci donnera une idée de la difficulté de toute étude qui s'intéresse à des formes cliniques plus ou moins atypiques, se traduisant par une fièvre prolongée . Celle-ci peut ressortir d'étiologies aussi variées et éloignées qu'un foyer infectieux apical dentaire latent, un cancer méconnu de la prostate ou une hypoprotéinémié primitive idiopathique .

Dans la recherche de l'étiologie responsable, certaines sont mises en évidence sans trop de difficultés . Il existe par contre certaines étiologies rares, à manifestations fébriles inhabituelles, dont la mise en évidence sera très malaisée et parfois même impossible . La découverte de certaines étiologies nécessitera des investigations très poussées, onéreuses, à la portée seulement de centres spécialisés .

L'anamnèse, la mise en observation du malade, un examen clinique soigneux, détaillé, répété sont des éléments primordiaux, indispensables dans la recherche diagnostique . Si la finesse clinique a cédé le pas dans maints domaines aux données du laboratoire, elle est loin d'être détrônée par elles et les deux méthodes d'investigations se complètent dans la recherche de l'étiologie .

Dans le cadre des fièvres prolongées inexpliquées, les données cliniques sont souvent pauvres et d'interprétation difficile . Il est rare que la solution soit donnée par le contexte clinique seul . Il n'a en fait qu'une modeste valeur d'orientation . La silhouette de la courbe thermique, élément majeur et parfois unique de la symptomatologie présentée par le malade est peu évocatrice ; et une fièvre ondulante peut aussi bien traduire une brucellose, une maladie de Hodgkin, une endocardite oslérienne ou un cancer de la prostate . Ces mêmes ondulations fébriles peuvent aussi relever de l'action d'une thérapeutique antibiotique instituée empiriquement sur la suspicion d'une étiologie infectieuse . Cette thérapeutique stérilise quelquefois incomplétementle foyer infectieux dont la nature et l'origine

n'auront pas été trouvées ; celui-ci demeurera latent et ses réveils successifs se traduiront par des ondulations thermiques d'allure variable .

Les données de l'examen clinique du malade et la recherche des étiologies successives orientées par les examens complémentaires viendront à bout de maintes fièvres prolongées inexpliquées . Mais il n'empêche qu'il restera un résidu de cas où malgré tous les efforts et les investigations entreprises pour poser un diagnostic aucune étiologie ne pourra être trouvée . Le problème demeurera entier, quoi qu'on ait pu faire, et l'autopsie ne le résoudra pas toujours .

Les étiologies responsables de fièvres prolongées d'apparence inexpliquée sont fort nombreuses et embrassent presque tous les chapitres de la pathologie générale . Le sujet est trop vaste et il ne nous est pas possible de passer en revue toutes les étiologies pouvant être incriminées . Notre travail n'a pas la prétention d'être complet, ni même d'apporter des données nouvelles, il n'est qu'un essai de contribution à l'étude des fièvres prolongées inexpliquées au départ .

Nous nous excusons de notre façon arbitraire de rédiger cette thèse, classant après nos observations personnelles et quelques travaux étrangers sur les fièvres inexpliquées, plusieurs chapitres comportant successivement les étiologies infectieuses, les néoplasies, les collagénoses et les hémopathies.

Notre principal but en faisant ce travail est de rappeler les nombreux et difficiles problèmes diagnostiques qui se posent au clinicien d'hôpital aussi bien qu'au praticien souvent isolé et devant se contenter de quelques examens complémentaires de base devant certaines fièvres prolongées qui ne font pas leur preuve .

Nous nous sommes placés dans la situation du praticien mis en face d'un cas de fièvre prolongée inexpliquée qui envisage successivement les étiologies les plus fréquentes et essaie d'en faire la preuve .

De par sa fréquence, l'étiologie infectieuse est la première évoquée . Une première série d'investigations complémentaires et la mise en observation permettent d'en faire la preuve ou de passer aux autres étiologies .

Souvent la valeur de ces examens et précautions préliminaires sera irremplaçable, leur absence se faisant sentir durement dans les tâtonnements et les hésitations diagnostiques ultérieures .

Une fois cette étiologie infectieuse éliminée, on envisage ensuite l'hypothèse

d'une néoplasie profonde latente, d'une collagénose ou d'une hémopathie . Diverses investigations de plus en plus poussées et répétées vont essayer de faire la preuve de ces étiologies . L'évolution viendra aussi apporter une certaine aide au diagnostic . Plus une pyrexie se prolonge sans faire sa preuve, plus sa signification quant à son origine, devient péjorative .

Nous avons relevé dans la littérature étrangère les statistiques de BOTTIGER portant sur une série de 489 malades admis avec une fièvre d'origine inconnue . Le diagnostic final était celui d'infection non spécifique dans 31 % des cas, celui de tuberculose dans 11 %, de tumeurs malignes dans 10 % et de collagénoses dans 4 % des cas . Dans 73 % des cas, le diagnostic fut établi à l'hôpital ; parmi ceux qui ont été évacués sans avoir été diagnostiqués il y eut seulement 23 % d'entre eux qui furent ultérieurement diagnostiqués .

- I -

PHYSIOPATHOLOGIE DES HYPERTHERMIES

(d'après CHATONNET J., Vie Méd. Juin 57)

Il convient d'abord de préciser la signification des termes hyperthermie et fièvre souvent employés indistinctement .

L'élévation de la température corporelle au dessus de sa valeur normale constitue l'hyperthermie . Différentes circonstances peuvent aboutir à ce résultat .

HYPERTHERMIES EXOGENES

Apport excessif de calories par le milieu extérieur ou gêne apportée par ce milieu à l'évacuation des calories du métabolisme normal de l'organisme (atmosphère chaude et humide).

Il s'agit alors d'un phénomène purement passif : l'élévation de la température résulte d'une intervention extérieure débordant les capacités de régulation d'un appareil thermo-régulateur fonctionnant normalement . Telle est encore l'hyperthermie provoquée par les ondes courtes .

HYPERTHERMIES ENDOGENES

Ici l'origine de l'élévation thermique est située dans les réactions organiques, soit augmentation des combustions au-delà des besoins, soit limitation exces-

sive de la déperdition ; cependant ces modifications ne peuvent pas toutes être imputées au système régulateur :

a) Certains résultent de l'augmentation des combustions que suscitent dans les tissus certains toxiques : dinitrophénol, tétrahydronaphtylamine, bleu de méthylène ou même certaines hormones à un taux excessif (adrénaline, thyroxine) ou encore l'activité contractile massive de la musculature dans l'exercice musculaire, le tétanos .

Dans tous les cas, ce sont les combustions tissulaires qui s'exagèrent et échappent au contrôle de la régulation, leur déclenchement étant suscité à la périphérie ou mettant en jeu tout au plus un mécanisme effecteur de commande .

Le caractère commun à toutes ces manifestations est leur point d'attaque périphérique modifiant l'équilibre thermique, sans perturber de façon essentielle (sauf exception) le fonctionnement de la régulation, mais débordant ses capacités .

b) A l'opposé, se situent les élévations thermiques provenant du fonctionnement même des centres thermo-régulateurs . Ce sont elles qui sont envisagées dans cette étude . Ce sont les hyperthermies centrales qu'il convient de désigner sous le nom de"fièvre" .

Ici le trouble n'est pas subi passivement par l'appareil régulateur débordé ou impuissant : il s'agit d'une réaction autonome de cet appareil dont le fonctionnement même se trouve faussé . Le déréglement ainsi caractérisé peut relever de deux étiologies distinctes :

- tantôt, on le voit survenir à la suite d'interventions portant sur le système nerveux central, sans qu'on sache s'il s'agit de lésions proprement dites ou d'irritation des formations nerveuses atteintes . Les premières observations remontent à Ch. Richet (1884) qui déclenche une réaction fébrile par la piqûre thermique au niveau du troisième ventricule chez le lapin, observations confirmées par Aronsohn et Sachs . Les lésions pathologiques survenant dans la même région, ainsi que les irritations au cours d'interventions chirurgicales peuvent entraîner ce même syndrôme : ce sont les hyperthermies neurogènes .

- Tantôt, il faut incriminer l'intervention de facteurs agissant par voie humorale sur les mêmes centres nerveux : germes infectieux divers, vaccins pyrétogènes, protéines étrangères ou produits de dégradation des protéines endogènes par nécrose tissulaire (infartus) ; enfin, substances pyrogènes non bactériennes (fièvre aseptique) . Ce sont ces différents états qu'il convient de désigner sous le nom de fièvre prolongée .

  Cependant, l'origine nerveuse est aussi certaine ici que dans les cas d'une atteinte directe des centres du plancher du troisième ventricule . La fièvre ne peut apparaître si les centres sont détruits ou déconnectés de la périphérie (Freundt, Borchardt et Leschke) .

Il faut noter à ce sujet que les centres mésencéphaliques et même bulbaires sont eux aussi sensibles aux substances pyrogènes, comme le démontrent les expériences de section de tronc cérébral . (Dworkin, Chambers) .

Selon Thaner, le trouble du mécanisme thermo-régulateur dans la fièvre s'oppose à sa surcharge dans l'hyperthermie .

Dans la fièvre, d'autres symptômes sont associés à l'élévation thermique : frissons, pâleur, sensation de froid, agitation puis prostration .

Quel est le mécanisme de l'élévation de la température dans la fièvre ? Deux possibilités sont à envisager : hausse de la thermogénèse ou baisse de la thermolyse .

- La thermogénèse est, en général, accrue de façon assez faible et même inconstante . L'augmentation de l'activité motrice des muscles en est souvent responsable : l'agitation et le frisson sont les facteurs les plus efficaces de cette augmentation .

  Une intervention des sécrétions endocrines est probable : adrénalino-sécrétion, livraison d'hormones cortico-surrénales favorisant le métabolisme protidique ; cependant ces facteurs hormonaux sont sans doute d'importance secondaire . D'ailleurs le lapin surrénalectomisé et conservé en vie grâce à la D.O.A.C. fait de la fièvre normalement, mais frissonne davantage, et il en est de même de l'animal thyroïdectomisé .

- La diminution de la thermolyse : c'est le mécanisme le plus constant et parfois le seul mis en cause . Les pertes de chaleur sont réduites par la vaso-constriction superficielle, d'où le refroidissement des téguments

et par la baisse de l'évaporation cutanée et pulmonaire .

La participation de ces mécanismes thermo-lytique et thermo-génétique à l'ascension thermique est variable, mais on ne peut pas admettre la théorie selon laquelle l'augmentation de la thermogénèse serait purement passive, résultant simplement de l'accroissement du métabolisme des tissus avec la température, selon la loi de Van t'Hoff . Cette augmentation (13 % par degré C. d'après DU BOIS) est très inférieure à celle qu'on peut observer parfois .

Il faut signaler cependant que, selon certains auteurs, cette hausse de la thermogénèse ne serait qu'un phénomène secondaire résultant de l'excitation réflexe des récepteurs superficiels au froid par suite de la vaso-constriction superficielle initiale qui refroidit les téguments .

Les centres nerveux commandant ces réactions sont étagés de l'hypothalamus au bulbe (RANSON, KELLER) . Un centre situé dans l'hypothalamus antérieur déclencherait les réactions de lutte contre le chaud lorsque la température centrale s'élève .

Dans l'hypothalamus postérieur se trouvent les centres commandant la lutte contre le froid par vaso-constriction, adrénalino-secrétion, etc...

De l'hypothalamus au bulbe d'autres formations contrôleraient l'activité motrice de la musculature ; hausse du tonus musculaire, déclenchement du frisson thermique .

Il y a donc deux appareils antagonistes dont l'un tend, par son activité, à élever la température du corps pour la lutte contre le froid et dont l'autre tend à abaisser cette même température dans la lutte contre le chaud

En quoi consiste donc l'action nerveuse centrale qui suscite la fièvre ?

- Selon une première théorie, il y aurait perturbation du système nerveux thermo-régulateur . A priori, on pourrait imaginer soit une dépression de l'appareil de lutte contre le chaud, soit une excitation de l'appareil de lutte contre le froid .

  Par atteinte d'une des deux composantes de l'équilibre, la production thermique et les pertes ne seraient plus contrôlées . Une action aussi élective, bien que possible dans le cas des hyperthermies par atteinte

localisée des centres, ne paraît pas acceptable dans les fièvres d'origine infectieuse : il est établi en effet, que la régulation thermique subsiste dans la fièvre : l'exposition au froid accroit les réactions fébriles thermogénétiques, alors qu'une ambiance très chaude les tempère .

En outre, il subsiste, dans la fièvre, une coordination des réactions et, du fait des inhibitions réciproques entre centres antagonistes, les réactions tendant à élever la température ne sont jamais associées de façon simultanée à celles tendant à l'abaisser .

Au cours des accès fébriles, des manifestations de sens opposé peuvent s'observer, mais seulement de façon alternée .

- Aussi une deuxième hypothèse, supposant un décalage du niveau de régulation normale du thermostat hypothalamique, est-elle communément admise, surtout en ce qui concerne les fièvres d'origine infectieuse .

La sensibilité des centres vis-à-vis de la température interne se trouverait modifiée : le seuil de déclenchement de la lutte contre le chaud étant relevé en même temps que celui des réactions au froid . On observe en effet, que le seuil d'apparition de la polypnée thermique et de la vaso-dilatation superficielle est plus élevé au cours de la fièvre par injection de vaccin typhique (HALL et coll) .

Mais tout ceci suppose une sensibilité centrale aussi bien vis-à-vis du froid que vis-à-vis du chaud, ce que tous les auteurs n'admettent pas à l'heure actuelle (HANSEL, THANER) . Il faudrait alors supposer une modification de l'excitabilité réflexe des centres .

De toute façon, il est certain que, dans la fièvre, il subsiste une adaptation à un but, une régulation, et ceci apparaît lors de la combinaison des effets d'un "stress interne" à ceux d'un "stress externe" selon la distinction de HARDY .

C'est ainsi que l'augmentation de la thermogénèse due au travail musculaire (NIELSEN) ou à un hyperthermisant périphérique tel que le dinitrophénol, réalise un "stress interne" qui s'ajoute aux effets du froid externe, d'où une élévation de la température variable selon le milieu ambiant .

Par contre, la fièvre décale le niveau de la température interne de la même valeur, quelles que soient les conditions de température ambiante (WELLS

et RALL, PARK et PALMES) les moyens employés pour parvenir à ce résultat seuls diffèrent : lorsque la température extérieure est basse, il y aura une forte hausse de la thermogénèse avec frisson intense, alors qu'en milieu chaud, les réactions seront réduites .

Quant au mécanisme d'action des toxines microbiennes sur les centres, on sait encore peu de choses . GRANT explique l'évolution caractéristique avec deux clochers de la courbe de température à la suite de l'injection de vaccin, par l'intermédiaire de deux substances pyrogènes distinctes .

Il s'agit en général, de substances du groupe des polysaccharides . La latence de la réponse fébrile fait penser à la nécessité d'une incubation au contact du sang . Enfin, à la suite d'injections répétées de pyrogènes, un certain degré d'accoutumance peut se développer . Ces substances, d'ailleurs, n'agissent pas uniquement sur les centres thermorégulateurs, mais les atteignent de façon plus prononcée .

Les études pratiquées "in vitro" n'ont pas pu mettre en évidence une modification du métabolisme ou de l'activité cholinestérasique des coupes de tissu hypothalamique en réponse aux substances pyrogènes ou aux antipyrétiques .

La température elle-même modifie leur métabolisme, mais dans la même mesure que dans n'importe quelle région du système nerveux .

Cependant, il s'agit là de tests encore trop grossiers de l'activité nerveuse

Bien qu'on ne sache pas si la réaction fébrile est utile à l'organisme dans la lutte contre les aggressions microbiennes, il est évident que cette réaction présente des caractères de coordination et d'adaptation qui la distingue des hyperthermies passives ou par lésions nerveuses, et qui l'apparente par contre, aux élévations thermiques physiologiques telles que celle de l'exercice musculaire par exemple .

L'élévation de la température du corps est due au développement anormalement élevé du mécanisme thermorégulateur, conséquence de la circulation de protéine étrangère, de produits de déchet de tissu nécrosé, d'une fièvre aseptique, ou plus généralement de l'infection .

La fièvre infectieuse peut venir d'une infection localisée ou d'une maladie infectieuse générale .

L'interrogatoire, le tableau clinique et divers tests de laboratoire sont les moyens d'établir le diagnostic différentiel de nombreuses variétés d'infections bactériennes, à spirochètes, virales, fongiques, parasitaires.

Dans tous les cas, l'isolement et l'identification de l'agent infectieux doivent être tentés.

On pense que des maladies infectieuses fébriles sont dues à l'hypersensibilité : aucun micro-organisme spécifique ne peut alors être découvert comme facteur étiologique. Le R.A.A., l'érythème noueux, le lupus érythémateux disséminé, la péri-artérite noueuse et la dermatomyosite appartiennent à ce groupe.

Les types les plus importants de fièvre aseptique surviennent après infarctus du myocarde, infarctus pulmonaire, attaque hémolytique, tumeurs malignes nécrosantes, hémorragies intestinales et quelquefois dans l'anémie pernicieuse et la leucémie.

Enfin, la connaissance du fonctionnement nerveux de l'hyperthermie habituelle et de l'existence d'une hyperthermie périodique est d'une grande importance pratique, car beaucoup de cas de fièvres sont d'origine obscure.

II.- OBSERVATIONS

A.- OBSERVATIONS ET STATISTIQUES PUISEES DANS LA LITTERATURE

B.- OBSERVATIONS PERSONNELLES.

A.- OBSERVATIONS ET STATISTIQUES PUISEES DANS LA LITTERATURE

Il est rapporté ici le résumé d'un travail de BOTTIGER L.E. sur la fièvre d'étiologie inconnue avec diagnostic final chez les patients admis sous cette rubrique.

(Acta Medica Scandinavia - 2 Février 1957).

Un grand nombre de malades sont hospitalisés tous les ans avec une "fièvre d'origine inconnue", et une grande proportion de ces cas sont évacués avec le même diagnostic insuffisant, comme l'auteur l'a constaté dans un mémoire antérieur (1953). Pour compléter cette étude et élucider les types de cas se cachant derrière ce diagnostic, l'auteur a repris les observations de ces malades admis avec ce diagnostic pendant la même période de 1940 à 1949. Comme cette période date de quelques années il a pris comme comparaison la catégorie correspondante de patients de 1954 à 1955 pour chercher jusqu'à quel point les observations des années 1940 à 1949 sont toujours valables.

Les séries comprennent tous les cas admis avec fièvre d'origine inconnue (F.U.O.) ou avec des diagnostics analogues, aussi bien que des patients admis pour de l'hyperthermie associée avec certaine autre condition, qui par elle-même ne réussit pas à expliquer la fièvre ou qui généralement est accompagnée par de la fièvre ; par ex. : "fièvre et céphalée", "fièvre et douleur abdominale", etc... ; mais non par ex. : "fièvre et pleurésie". Quelques cas n'ayant pas eu de diagnostic à leur entrée ont été également incorporés, car d'après leur compte-rendu, la recherche du diagnostic concernait primitivement la fièvre. Avant leur admission, les malades présentaient une fièvre de durée variable.

En se fondant sur cette base, le nombre de patients admis au Karolinska Sjukhuset pendant 1940 à 1949 avec fièvre d'origine inconnue totalise 489 cas, à savoir environ 50 cas par an. Pour la période 1954-1955, il y eut 74 cas, soit 37 cas par an.

Il s'ensuit que pour la première période le pourcentage est de 2% environ, alors que pour la deuxième période, on a 1,4 %.

Cette chute apparente de la fréquence des cas F.U.O. n'est pas certaine car la forme des compte-rendus des cas admis pendant la seconde période a été modifiée dans l'intervalle ; ainsi, il est devenu bien plus difficile d'affirmer le diagnostic à l'admission.

Sous forme d'un tableau, l'auteur présente les groupes de diagnostics pour lesquels les diagnostics initiaux erronés ont été les plus communs : cas de tuberculose, de tumeurs malignes et de collagénose. En ce qui concerne ces maladies, on constate une élévation appréciable entre les diagnostics établis à l'entrée et ceux ultérieurement établis.

Les maladies les plus fréquemment diagnostiquées se rapportent au groupe des infections non spécifiques qui forme à peu près un tiers de tous les cas (32 %). Il comprend plusieurs maladies différentes, mais la masse d'entre elles est constituée par des infections pulmonaires et rénales, en prédominance broncho-pneumonies et cystopyélites aiguës.

C'est une constatation générale, si bien que tout patient, admis avec une fièvre d'origine inconnue, est soumis au début à un examen radiologique et à une analyse d'urines.

Dans ces séries, seulement peu de patients avec des affections pulmonaires avaient d'autres maladies que la pneumonie aiguë (la tuberculose étant classée dans un groupe séparé). 7 des cas, considérés initalement comme lésions pulmonaires bénignes, furent consécutivement diagnostiqués comme maladies malignes, telles que cancer bronchique, maladie de HODGKIN et tuberculose.

Les cas rénaux concernaient presque exclusivement des femmes ; les quelques cas masculins présentaient habituellement au premier plan quelqu'autre maladie prédisposante.

Comme ordre de fréquence parmi les infections non spécifiques, on relève 10 cas de septicémie et 12 cas d'endocardite. La plupart des autres totalisant 55 cas, concernait des infections communes des voies respiratoires supérieures avec certains cas d'infection du système neuro-central ou des méninges, du tractus gastro-intestinal et de la vésicule biliaire, et quelques abcès localisés (sous-phréniques, appendiculaires, etc...). Ces cas n'ont pas tous subi un contrôle certain.

Le 3ème groupe comprenait initialement 47 cas de tuberculose, dont le nombre s'éleva ensuite à 55 à un contrôle ultérieur. Ces cas représentent 11% de tous les cas de fièvre d'étiologie inconnue, le plus souvent compris dans les cas de tuberculose extra-pulmonaire (10% des cas avec tuberculose extra-pulmonaire furent admis comme fièvre de cause inconnue, comparés aux 3 % des cas avec tuberculose pulmonaire).

Les cas de tuberculose comprenaient aussi 3 malades avec méningite et tuberculose miliaire aiguë, qui sont morts sans qu'on ait soupçonné la tuberculose, le diagnostic ayant été une trouvaille fortuite à l'autopsie. Dans plusieurs des cas de tuberculose, il s'est écoulé un temps considérable avant que ne fût posé le diagnostic. Ainsi 7 des patients avec une spondylite tuberculeuse et une adénopathie tuberculeuse présentaient de la fièvre pendant une moyenne de 15 mois avant que le diagnostic ne fût fait, alors même qu'ils avaient été soumis à des examens prolongés pendant leur hospitalisation.

Le groupe suivant comprenait des tumeurs malignes comportant la leucémie et la maladie de HODGKIN. Les plus communes étaient le cancer gastrique, le cancer du colon, le cancer bronchique et divers sarcomes, aussi bien que l'hypernéphrome et la maladie de HODGKIN.

Il suffit de souligner que le symptôme initial dans plusieurs types de tumeurs malignes était une hyperthermie, sans évidence de symptômes locaux. Son étiologie n'était pas uniforme ; parfois, elle était sans doute produite par une infection secondaire et la désintégration de la tumeur, et parfois une infection des conduits (par exemple, voies biliaires), due à la stase provoquée par la tumeur. Souvent, comme par exemple dans l'hypernéphrome, certain autre mécanisme était responsable de la fièvre. Dans ces tumeurs, il existait un rapport net entre la fièvre et la V.S. du sang. L'auteur rapporte à ce sujet une observation typique de tumeur associée à de la fièvre :

> L.J., femme de 43 ans - Fatigue et fièvre irrégulière depuis Janvier 1949, avec une anémie modérée, Hb à 65 %, V.S. à 35, à 40 pour la première heure. L'hyperthermie fut attribuée à une cholécystite chronique, mais ne répondit pas à une cholécystectomie. Il n'existait pas de symptômes intestinaux à aucun moment. Le test de WEBER fut négatif à plusieurs reprises pendant l'automne 1949. Un nouvel examen découvre un cancer du colon, pour lequel elle est opérée en février 1950, avec comme conséquence une normalisation immédiate de la température.

Le groupe des "cas obscurs", qui vient ensuite, consistait dans des cas placés en observation avec demande d'examens, etc... Plus de la moitié de ces malades n'ont pas présenté de fièvre après leur admission, et plusieurs n'avaient eu aucune fièvre.

Le groupe classé comme "infections spécifiques" en dehors de la tuberculose, consistait principalement en infections à salmonella, avec quelques cas de fièvre de Malte et un seul cas de syphilis. Aucun d'eux n'a été méconnu, sans doute par suite de l'habitude de pratiquer les réactions de WASSERMANN et VIDAL.

Le groupe dit de "neurose" mérite une attention spéciale. Tous ces cas concernaient des femmes ayant une température à la limite supérieure de la normale, c'est-à-dire souvent supérieure à quelques dixièmes sur 37° le matin. La plupart d'entre elles avait une hyperthermie prémenstruelle. Les diagnostics hospitaliers montraient une grande diversité commune à toutes ces patientes avec des antécédents de névrose et de nombreux symptômes névrotiques. L'auteur interprète la température élevée uniquement comme un symptôme de névrose. Il est important de penser à l'éventualité de ce symptôme, car la condition de telles patientes pourrait être facilement aggravée, si on les soumet à des tentatives prolongées et abortives pour élucider une hyperthermie qui n'est nullement une fièvre vraie.

Il y avait aussi quelques cas chez lesquels une élévation prémenstruelle de la température était la seule raison d'examen à l'hôpital. Ces deux derniers groupes, névroses et élévations prémenstruelles normales doivent être considérés comme grandement responsables de la prédominance des femmes dans le total des séries. On peut également supposer que les centres thermorégulateurs sont moins stables dans le sexe féminin que masculin, et qu'ils sont nettement influençables par des facteurs mentaux, hormonaux ou autres.

Le groupe suivant est le troisième comme fréquence parmi les cas de fièvre à étiologie inconnue et chez lesquels le diagnostic au début est souvent méconnu. Ce sont les collagénoses. Il faut souligner à ce sujet la fréquente méconnaissance du lupus érythémateux disséminé, où les symptômes typiques peuvent n'apparaître qu'à la suite d'une longue période d'évolution et où le tableau clinique complet est présent seulement à un stade avancé quand il se manifeste. Un indicateur utile pour le diagnostic de la collagénose peut être parfois un WASSERMANN négatif ; le test de la cellule L.E. et aussi l'examen électrophorétique du sérum peuvent considérablement affirmer le diagnostic, étant donné que la collagénose comporte une augmentation prononcée des fractions de la globuline gamma.

Parmi les maladies à virus, on a relevé seulement l'hépatite infectieuse et la mononucléose infectieuse. On sait que l'hépatite aiguë peut produire de la fièvre avant le début de l'ictère, et que le diagnostic peut être alors difficile. Certains cas de mononucléoses atypiques avec fièvre prolongée mais sans symptômes locaux appréciables peuvent aussi être difficiles à diagnostiquer si l'on ne pense pas à cette éventualité. Il est probable qu'un certain nombre d'infections non spécifiques sont rapportables à ce groupe, comme certains cas de pneumonie sont indubitablement dûs à des virus.

Le groupe de "cardiosclérose et thrombose", qui vient ensuite consiste en partie, de cas avec thrombose vérifiée et en partie de cas d'artériosclérose et de décompensation cardiaque, où il y a de nombreuses raisons d'attribuer l'hyperthermie à des processus thrombotiques. Dans certains de ces derniers cas, une chute de la température sous l'effet du dicoumarol peut conduire au diagnostic.

Parmi d'autres maladies, on relève six cas de fièvre allergique, deux cas de cirrhoses du foie, deux cas d'anémie pernicieuse, deux cas d'hyperthyroïdie, deux cas d'agranulocytose, et sept autres affections différentes dans des cas isolés.

Bien que la simulation soit rare, de tels cas peuvent présenter de grandes difficultés, et cette possibilité doit être présente à l'esprit.

> E.C., femme de 27 ans, admise pour une otite simple. La paracentèse fut suivie d'une amélioration rapide, mais après quelques jours, la température monta à 40°, coïncidant avec de la céphalée et des vomissements. V.S. à 17mm pour la première heure ; la P.L. ne révéla rien de pathologique ; leucocytose normale ; examens neurologiques normaux. On suspecte le typhus (pouls lent). Pendant trois semaines, la malade eut une fièvre irrégulière qui ne montra aucune réponse aux antibiotiques et qui malgré des recherches minutieuses, resta obscure, jusqu'au moment où l'on découvrit un thermomètre supplémentaire dans son lit prouvant qu'elle truquait sa température. Elle avait agi de même dix ans auparavant. Elle fut évacuée apyrétique et asymptomatique.

A noter dans la simulation, le manque de concordance entre la température et le pouls ; et, d'autre part, l'existence de troubles névrotiques se masquant derrière la simulation.

Il reste enfin le groupe important admis avec l'étiquette de "fièvre de cause inconnue", formant le quart de tous les cas, et évacués avec le même diagnostic. Il semblerait qu'une grande proportion de ces cas relèverait des infections superficielles non spécifiques. Néanmoins, il y a aussi des cas de fièvre prolongée de caractère sérieux qui se sont rétablis sans séquelles, sans qu'on ait pu établir un diagnostic probable. Que quelques-uns de ces cas de fièvre de cause inconnue aient une étiologie virale est possible (BOTTIGER 1953) ; il est rarement difficile de vérifier l'étiologie virale.

De tous les patients évacués avec le diagnostic de fièvre de cause inconnue (27 %), ultérieurement le quart (23 %) acquérirent un diagnostic, les 77 % restants restèrent non diagnostiqués.

En conclusion :

Sur une série de 489 malades admis avec fièvre à étiologie inconnue, le diagnostic final était celui d'infection non spécifique dans 31 % des cas, celui de tuberculose dans 11 %, de tumeurs malignes dans 10 % et de collagénose dans 4 % des cas. Dans 73 % des cas, le diagnostic fut établi à l'hôpital ; parmi ceux qui ont été évacués sans avoir été diagnostiqués, il y eut seulement 23 % d'entre eux qui furent ultérieurement diagnostiqués.

Med. Clin. North. America, Janv. 1958 43-59 - W.J. HAND

Après un rappel de la physiopathologie des hyperthermies, l'auteur rapporte 5 cas de fièvre d'origine obscure :

- Le 1er chez un homme de 58 ans dont seuls des examens répétés ont permis d'identifier les salmonella tennessei qui ont été supprimées par l'antibiothérapie.
- Le 2ème cas : un homme de 61 ans a subi pendant 9 mois toutes sortes d'examens restés négatifs ; enfin, une laparatomie exploratrice révéla un cancer du sigmoïde avec métastases lymphatiques régionales et métastases hépatiques.
- Le 3ème cas : une femme de 19 ans, admise à l'hôpital pour anorexie, malaises, maux de gorge chroniques. Les examens approfondis de laboratoire ont permis de poser le diagnostic de mononucléose infectieuse bénigne avec légère atteinte hépatique.

- Le 4ème cas : un homme de 51 ans, souffrant de douleurs du genou droit, chez qui tous les examens se révélaient normaux, fut, après arthrotomie et exploration du genou droit, trouvé porteur d'une synovite chronique non spécifique. La culture du liquide synovial révéla finalement des blastomyces dermatitidis et permit de poser le diagnostic de blastomycose.

- Le 5ème cas : une femme de 46 ans souffrait de douleur épigastrique irradiant vers les rebords costaux, fièvre, nausée, transpiration. Les examens se révèlent négatifs. Cinq jours après son entrée, elle développe une paralysie des membres inférieurs et la température augmente, on soupçonne un syndrôme de Guillain-Barré. Le traitement n'apporte aucune amélioration : la paralysie prend une forme ascendante, une nouvelle culture du L.C.R. fait soupçonner une infection fongique mais sans pouvoir l'identifier. Après la mort, l'autopsie révéla une leucémie monocytique aiguë avec invasion extensive de la moelle.

  En réalité, le diagnostic correct avait été posé 5 jours avant la mort grâce à une numération globulaire et un examen de moelle avait permis de constater que 35 à 45 % des cellules étaient monocytiques. Le traitement par les stéroïdes institué à ce moment fut sans effet.

Autres observations

Dans une communication faite à la Société Méd. des Hôp. de Paris, le 19.3.54 et intitulée "Contribution à l'étude des Corynébactérioses humaines", MM. F. DARNIS, A.R. PREVOT et M. RAPIN, relatent un cas personnel de corynébactériose et essaient d'en tirer des conclusions pratiques.

- L'observation concerne une femme âgée de 61 ans, chez laquelle une température oscillante à 40°, une splénomégalie, une leucopénie furent les seuls symptômes cliniques.

  Malgré les antibiotiques la mort survient et l'autopsie montra dans le foie et la rate une prolifération de cellules monstrueuses : histiocytes géants malins. Or, la culture met en évidence un germe inhabituel et anaérobie : Corynébactérium avidum. Ce germe n'était pas pathogène pour le cobaye.

Les auteurs discutent le rôle de ces corynébactéries dans la pathologie humaine et en tirent deux conclusions pratiques :

- Quand, dans une pyrexie, on obtient par hémo-culture une corynébactérie (aérobie ou anaérobie), il importe de rechercher une maladie du système réticulo-endothélial.

- Quand dans une maladie de Hodgkin ou dans d'autres affections de la rate et des ganglions, on a un tableau hautement fébrile, il importe de pratiquer des hémocultures répétées aérobies et anaérobies pour rechercher éventuellement des corynébactéries.

J.A.M.A. 21 Mars 1959, 169, n° 12, 1306-1315 - GERACI et all.

Les auteurs ont étudié les cas de 70 malades de la Mayo-Clinic qui présentaient de la fièvre sans origine déterminée et chez qui on a pratiqué une laparatomie exploratrice.

Les malades qui ont des épisodes répétés de fièvre, qui manifestent continuellement de la débilité et un état maladif chronique à forme progressive devraient être soumis à une laparotomie. Une perte de poids continuelle évidente, un taux de sédimentation élevé, une anémie progressive en l'absence d'un diagnostic défini, sont des indications d'une laparotomie exploratrice.

Les résultats de cette étude montrent que chez 80 %environ des malades, la laparotomie permet de faire des observations intéressantes et dans 60 % des cas de poser un diagnostic précis.

Les malades qui n'ont eu qu'un épisode prolongé de fièvre et dont l'état s'améliore malgré l'existence d'anémie, d'augmentation du taux de sédimentation et de perte de poids, ne doivent pas être soumis à la laparotomie.

Dans 20 % environ des cas étudiés l'exploration abdominale a révélé une maladie granulomateuse indéterminée et une infection non spécifique et pour 20 % environ l'intervention n'apporta aucun renseignement. Le risque opératoire est minime, la morbidité post-opératoire légère.

Les résultats de cette étude peuvent se résumer ainsi :

Maladie maligne : 21 malades

- Lymphoblastomes 10
- Cancer du pancréas 5
- Cancer du rein 2
- Cancer du sigmoïde 1

- Cancer de la vésicule 1
- Hépatome 1
- Lésion maligne rétro-péritonéale 1

Infections spécifiques : 15 malades

- Péritonite tuberculeuse 5
- Histoplasmose 2
- Brucellose 2
- Abcès du foie 2
- Hépatite virale 1
- Hépatite granulomateuse 1
- Bactérémie à streptocoques sans endocardite clinique 1
- Abcès pyogénique de la rate ... 1

Maladie indéterminée : 14 malades

- Maladie granulomateuse 8
  - . Lymphadénite granulomateuse 3
  - . Abcès du foie et hépatite granulomateuse 3
  - . Granulome du foie et des ganglions locaux 1
  - . Maladie granulomateuse du foie et de la moelle osseuse 1
- Inflammation non spécifique des ganglions lymphatiques et du foie 5
- Pyélonéphrite 1

Résultats négatifs : 14 malades

- Guérison sans aucun diagnostic 8
- Mort sans diagnostic, pas d'autopsie 2
- Arthrite rhumatismale 2
- Purpura de Henoch 1
- Maladie du collagène ? 1

Diagnostics divers : 6 malades

- Thrombose et thrombophlébite des veines et veinules mésentériques 1
- Périartérite noueuse 1
- Endométriose 1
- Lithiase du canal commun, cholécystite chronique et lithiase 2
- Lipodystrophie intestinale 1

J. Chron. Dis. Novembre 1958 - WHITE et LONG

WHITE et LONG étudient les statistiques du North Carolina Memoriel Hospital en 1956 concernant l'incidence des fièvres "psychogènes". Ils ont étudié tous les cas présentant une élévation de température sans cause apparente et en concluent que :

- L'indicence des cas de fièvre non expliquée est de 3,6 % de tous les entrants à l'hôpital et de 27,2 % comparée aux cas admis à l'hôpital sans température. La véritable incidence de ce phénomène est probablement beaucoup plus importante que 3,6 % mais inférieure à 27,2 %.

- L'incidence de ces cas de fièvre non expliquée suivant les services est de 38,4 % en psychiâtrie et 36,3 % en médecine, 19,8 % en chirurgie, et 5,5 % en pédiatrie. Aucun en obstétrique - par rapport aux entrants de tout l'hôpital sans élévation initiale de température et par rapport aux entrants du service sans élévation initiale de température. L'incidence est de 29,9 % en psychiâtrie, 31,7 % en médecine, 21,4 % en chirurgie, 17,9 % en pédiatrie et 0 en obstétrique.

- Parmi tous les entrants, en psychiâtrie 14,1 % avait une élévation de température sans cause apparente, en médecine, il y en avait 3,5 %, en chirurgie 2 %, en pédiatrie 2,3 %, en obstétrique : 0.

- Ce phénomène d'élévation initiale de température inexpliquée est plus fréquent chez l'homme de 21 à 40 ans que dans les autres groupes de sujets.

- Une chute caractéristique spontanée de la température chez ces sujets sans cause apparente, après un ou deux jours passés à l'hôpital, suggère la possibilité de "fièvre psychogène" associée à des problèmes émotionnels sous-jacents.

Les statistiques de WHITE et LONG concernant l'incidence des "fièvres psychogènes" font cas de fièvres inexpliquées de courte durée, cédant au bout de quelques jours.

Ces fièvres, comme toutes les fièvres inexpliquées de courte durée, dont le type est fourni par la "pyrexie grippale" sortent du cadre de ce sujet qui traite essentiellement les fièvres prolongées. Elles seront néanmoins étudiées rapidement et citées dans notre travail car elles peuvent être éventuellement le prélude d'une fièvre prolongée et à ce titre, elles ne manquent pas de nous intéresser.

B.- OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous rapportons, dans notre travail, plusieurs cas de fièvre d'origine obscure diagnostiqués après un temps de latence de deux à dix-huit semaines.

Le premier cas concerne un homme âgé de 48 ans présentant une pneumopathie gauche avec fièvre en plateau à 40°, et altération de l'état général. Le laboratoire met en évidence dans l'expectoration du staphylocoque doré et des filaments mycéliens. Un traitement antibiotique et antifongique nettoie cliniquement et radiologiquement les signes pulmonaires. Néanmoins, la fièvre persiste élevée et l'état général demeure médiocre. L'apparition de métastases hépatiques fait suspecter un épithélioma bronchique que l'autopsie confirmera par la suite.

Un homme âgé de 72 ans présente successivement des signes infectieux au niveau de la base pulmonaire gauche (deux ans auparavant, il avait présenté un abcès pulmonaire à ce niveau), avec altération de l'état général et légère anémie. Ces troubles disparaissent avec un traitement antibiotique. Apparition quelques mois après d'un diabète se stabilisant grâce à l'insuline. Puis apparaît une altération progressive et non réversible de l'état général, ne semblant pas relever du diabète, associée à hyperthermie à 38°-38°5 et à une importante anémie hypochrome. Les diverses explorations ont fini par mettre en évidence, après de nombreuses sériographies gastro-duodénales, une petite niche de la partie supérieure et du versant postérieur de la petite courbure. Un traitement d'épreuve anti-ulcéreux n'a provoqué aucune amélioration et rapidement sont apparues des images marécageuses à ce niveau ; des hémorragies répétées avec état de choc ont été la conclusion de cette évolution.

Une femme âgée de 47 ans, a été hospitalisée pour fièvre prolongée depuis un mois environ, irrégulière, le plus souvent aux alenteurs de 38°-39°5. Il s'y associait une moyenne altération de l'état général, une vitesse de sédimentation très accélérée, ainsi qu'une constipation, celle-ci peu explicite car très ancienne. Des radiographies du tube digestif et spécialement de l'intestin ainsi que les autres investigations semblent ne donner aucun résultat. L'existence d'un point douloureux précis et fixe au niveau du flanc gauche fait répéter les radiographies intestinales qui finissent par mettre en évidence une petite encoche spasmodique au niveau du sigmoïde. L'intervention chirurgicale confirme la néoplasie sigmoïde et l'ablation de celle-ci provoquera apyrexie, amélioration de l'état général et normalisation de la V.S.

Un homme de 35 ans, ancien tuberculeux pulmonaire avec pneumothorax gauche est hospitalisé pour pneumopathie de la base gauche, fièvre irrégulière et état général médiocre. La ponction pleurale met en évidence une pleurésie purulente de petite abondance et les investigations semblent rejeter une étiologie bacillaire. Cette pleurésie purulente est tarie par un traitement antibiotique et les ponctions évacuatrices. La fièvre persiste, irrégulière, l'état s'aggrave et la V.S. est très accélérée. Malgré l'absence de pus à plusieurs ponctions successives, il persiste une matité au niveau de la base gauche dont l'origine ne peut être rapportée ni à la plèvre, ni au parenchyme pulmonaire. La laparotomie exploratrice révèle un sarcome lymphoblastique de la rate à développement postérieur qui entraîna par la suite la cachexie et la mort du malade au terme de 4 mois d'évolution.

Un homme âgé de 66 ans, présentant une cardiopathie organique ainsi qu'un éthylisme chronique avec état précirrhotique est hospitalisé pour fièvre élevée et prolongée associée à une importante altération de l'état général récente avec anémie hypochrome et d'importants signes pleuro-pulmonaires bilatéraux mais prédominants à la base gauche.

La ponction exploratrice met en évidence à gauche, un exsudat hémorragique qui se reproduira rapidement par la suite après chaque évacuation. A droite, présence d'un transsudat banal. La présence de cellules atypiques dans le liquide pleural gauche et une opacité arrondie et homogène au niveau du lobe inférieur gauche révélée par les radiographies thoraciques après évacuation complète de la plèvre

font suspecter pendant quelque temps une étiologie néoplasique. Les diverses recherches effectuées ne confirment pas l'existence de celle-ci.

D'autre part, ces signes pulmonaires, cliniquement et radiologiquement, s'effaceront grâce à un traitement antibiotique et toni-cardiaque prolongé. La température malgré cela persistera élevée, irrégulière avec dégradation progressive de l'état général confinant à la cachexie, et accentuation de l'anémie hypochrome.

Des hémocultures répétées et divers autres examens de laboratoire ne permettent pas de mettre en évidence une étiologie infectieuse quelconque à l'origine de ce tableau bâtard.

Le diagnostic de maladie d'Osler à hémoculture négative ne pourra être affirmé que devant l'apparition ultérieure d'un tableau clinique complet comportant : splénomégalie, purpura au niveau des membres inférieurs, signes d'insuffisance rénale, tendance hémorragique généralisée avec effondrement du taux de prothrombine. Une asystolie avec anasarque généralisé résistant à toutes les thérapeutiques entreprises compliquée d'un ictus apoplectique seront le terme de cette évolution.

Une femme âgée de 60 ans présente brusquement un tableau infectieux sévère avec température élevée à 39°-40°, douleurs abdominales prédominant à droite, hyperesthésie de la paroi abdominale, vomissements fréquents, constipation d'installation ancienne, légers troubles urinaires et atteinte récente de l'état général.

Les diverses explorations radiologiques et biologiques, ainsi que la mise en observation de la malade semblent exclure l'hypothèse d'une affection chirurgicale abdominale. Au bout de deux semaines d'hospitalisation, la persistance de la fièvre élevée, et des autres signes contingents, l'existence d'une cuti-réaction très positive et l'échec d'un traitement par la tifomycine font poser le diagnostic d'une tuberculose péritonéale.

Un traitement par streptomycine et rimifon amène la disparition de la fièvre au bout de quelques jours ainsi qu'une atténuation puis une disparition des troubles fonctionnels et une amélioration rapide de l'état général. La malade revue une année après n'avait pas présenté de rechute fébrile et l'amélioration s'était maintenue avec gain de poids de 6 kilos.

Une jeune femme âgée de 27 ans est hospitalisée pour masse latéro-utérine droite soupçonnée d'être un kyste de l'ovaire. Elle présente un état général médiocre et dans ses antécédents on note de fréquentes poussées fébriles avec température irrégulière et peu élevée, variant autour de 37°5-38°. Ces troubles remontent à près de trois ans, et sont associés à des algies au niveau du flan droit avec nausées et constipation.

Une appendicectomie effectuée il y a deux ans avait montré un appendice congestif et n'avait provoqué aucune amélioration des troubles digestifs.

Une laparatomie effectuée devant la constatation de cette masse latéro-utérine droite révèle la présence d'une tuberculose péritonéale étendue, prédominant au niveau du flanc droit et de la fosse illiaque droite.

Tous les troubles ont rapidement cédé à un traitement spécifique antituberculeux et la malade revue un an après ne présentait plus aucun trouble ; l'apyrexie s'était maintenue et l'état général était satisfaisant avec prise de poids de 12 kilogs depuis sa sortie de l'hôpital.

M. M.A., âgé de 56 ans entre dans le service mi-décembre 1958 pour altération de l'état général avec fièvre inexpliquée :

Dans les antécédents personnels du malade on ne note qu'une pneumopathie aiguë survenue à l'âge de 36 ans, et d'étiologie banale, non bacillaire. Dans les antécédents familiaux, on relève un virage de la cuti-réaction avec épanchement pleural séro-fibrineux au niveau de la base gauche, survenus il y a 10 mois chez la fille du malade.

Le médecin traitant signale une baisse de l'état général depuis environ 3 mois, avec asthénie, anorexie et amaigrissement de 6 kilos, et épisodiquement des épisodes diarrhéiques avec coliques durant quelques jours. Sur ce fond est venu se greffer il y a trois semaines un épisode fébrile, avec température élevée à 39°-40°, accompagnée de sueurs, d'algies fugaces siégeant aux membres et aux bases thoraciques, et d'une légère toux. Il a reçu chez lui un traitement à base de tétracycline et de gantrisine. Cette thérapeutique avait semblé provoquer une légère mais incomplète sédation de la température ; celle-ci emprunte un type oscillant et augmente de nouveau depuis trois jours.

A l'examen d'admission, la température est à 38°, le pouls en rapport : 88 ; il existe une légère pâleur.

Le malade se plaint de douleurs diffuses prédominant aux membres inférieurs et d'un léger point de côté de la base thoracique gauche ; avec toux légère sans expectoration. L'auscultation pulmonaire révèle au niveau de la base gauche, sur la ligne axillaire, un petit foyer de raîes fins, inspiratoires. Il n'existe aucune matité thoracique.

Le coeur est régulier, normal : T.A. à 16-9

Au point de vue digestif, l'examen est normal ; à part l'anorexie, il n'existe aucun autre trouble fonctionnel. Le ventre est souple ; il n'y a pas d'hépato-splénomégalie.

L'examen urinaire ne met en évidence aucun signe anormal ; toutefois, le malade a présenté un épisode de cystite il y a trois semaines qui a disparu rapidement après le traitement par la gantrisine. Le toucher rectal montre une prostate semblant légèrement augmentée de volume, de consistance ferme et sensible.

Le reste de l'examen est entièrement négatif ; en particulier absence de troubles neurologiques et d'adénopathies.

Les examens complémentaires montrent :

- Cliché thoracique : parenchymes normaux à part un léger flou de la base gauche et un comblement du cul-de-sac diaphragmatique à ce niveau
- Urée : 0,30
- Absence de sucre et d'albumine dans les urines ; culot urinaire normal
- B.W. : négatif
- Numération : G.R. : 3.515.000
  G.B. : 6.240
  Hb : 64 %
  V.G. : 0,91
- Formule leucocytaire : Polynucléaires : 54,5 %
  neutrophiles : 51,5 %
  éosinophiles : 3 %
  Lymphocytes : 45,5 %
- Vitesse de sédimentation : 91 - 121 - 139

- Analyse d'expectoration : nombreuses cellules bronchiques, flore abondante principalement intra-cellulaire. Absence de B.K.
- Séro-diagnostic de Vidal : négatif.

En conclusion : épisodes fébriles à répétition, d'allure pseudo-grippale avec courbatures, algies généralisées, et céphalée, durant 4 à 5 jours chez un malade de 56 ans qui a accusé par ailleurs une baisse de l'état général depuis trois mois.

Les examens pratiqués dès l'admission dans le service ne permettent pas de mettre en évidence une étiologie quelconque.

Evolution : L'épisode fébrile dure 5 jours accompagné de courbatures, d'algies au niveau des membres inférieurs et de malaises. De nouveaux examens sont entrepris fin Décembre.

- Absence de B.K. dans l'expectoration à un 2ème examen ; inoculation au cobaye se révélant par la suite négative.
- V.S. : 93 - 119 - 137
- Fibrinémie : 10,9 gr. °/oo

Examens pratiqués : entre début et mi-janvier 1959

- Fibrinémie : 6,5 gr. °/oo
- Antistreptolysines sériques : 25 u.
- V.S. : 70 - 99 - 124
- Numération
  - G.R. : 3.290.000
  - G.B. : 7.400
  - Hb : 66 %
  - V.G. : 1
- Formule leucocytaire :
  - Polynucléaires : 54 %
    - Neutrophiles : 50 %
    - Eosinophiles : 4 %
  - Lymphocytes : 46 %
- Séro-diagnostic de WRITHT : négatif
- I.D.R. à la mélitine : négative
- Cholestérol total : 1,54 gr.
  estérifié : 1,03 Rapport : 0,66
- Réaction de HANGER : +
- Réaction MAC LAGAN : +
- Réaction de GROS : négative
- Réaction de KUNKEL : négative
- Protides totaux : 73,70 gr. °/oo — Sérum-albumine : 39,70 gr. / Sérum-globuline 34 gr. = 1,16
- Lipides sanguins : 6,12 gr. °/oo
- Recherche de sang dans les selles : positive.

Examens radiologiques

Un nouveau cliché thoracique est sensiblement normal, ne montrant pas de modifications par rapport au premier.

Une urographie intraveineuse montre une morphologie et une physiologie pyélo-urétérales normales. Le premier cliché sans préparation révèle la présence d'une importante arthrose lombaire avec gros ostéophytes au niveau de L2 - L3. On note aussi une légère ostéoporose d'aspect banal au niveau du bassin.

Des sériographies de l'estomac-duodénum montrent en procubitus-transverse au niveau de la partie la plus haute de la face postérieure, immédiatement au-dessous du diaphragme, une image de niche ou de diverticule pédiculé, difficile à mettre en évidence, car très haute et très franchement postérieure. D'autres séries radiographiques effectuées par la suite montrèrent les mêmes images inchangées.

La radiographie du cadre colique par lavement baryté est normale.

En somme, la mise en observation prolongée du malade pendant un mois n'a pas permis de mettre en évidence une étiilogie expliquant l'atteinte de l'état général et les poussées fébriles d'un type vaguement ondulant. Durant cette période de son hospitalisation, à part la poussée fébrile initiale qui avait motivé l'entrée du malade dans le service, la température est restée normale et aucun trouble n'est apparu.

Malgré l'apyrexie, il y a eu persistance de l'asthénie et le malade a accusé un amaigrissement de 3 kilos.

Par ailleurs, les divers examens para-cliniques pratiqués montraient une anémie normochrome peu accusée et une accélération très importante et persistante de la sédimentation globulaire. Aucune étiologie infectieuse et plus spécialement bacillaire n'a pu être mise en évidence. Par contre, les radiographies de l'estomac révèlent une image suspecte au niveau de la partie haute de la face postérieure.

Le 22 Janvier, soit un peu plus d'un mois après son admission, le malade présente une nouvelle poussée fébrile identique aux précédentes, durant 4 jours et s'accompagnant des mêmes troubles.

Une thérapeutique antibiotique d'essai, à base de pénicilline et de tétracycline est entreprise pendant trois semaines, associée à une thérapeutique anti-anémique.

Les examens de laboratoire pratiqués fin Janvier montrent :

- Numération

G.R. : 3.450.000

G.B. : 5.360

Polynucléaires : 57 %
- neutrophiles : 46,5 %
- éosinophiles : 10,5 %

Lymphocytes : 43 %

- V.S. : 115 - 143 - 150
- Recherche d'oeufs de parasites dans les selles : négative.

Mi-Février, malgré le traitement antibiotique et anti-anémique correctement poursuivis, il n'y a eu aucune amélioration de l'état général et des perturbations biologiques. Bien au contraire, ces dernières évoluaient vers une aggravation régulière et constante avec accentuation de l'anémie et de l'accélération globulaire. Et le 16 Février, coïncidant avec l'institution d'un traitement tonique par stérandryl et strychnine, apparaît une nouvelle poussée fébrile qui, au lieu de décrocher complètement au bout de 4 à 6 jours comme les précédentes, s'abaisse à 38° au terme de cette date, et persiste aux environs de ce chiffre par la suite.

- Numération

G.R. : 2.620.000

G.B. : 4.600

Hb : 50 %

V.G. : 0,95

- Formule leucocytaire

Polynucléaires : 59 %
- neutrophiles : 52 %
- éosinophiles : 5,5 %
- basophiles : 1,5 %

Lymphocytes : 39,5 %

Monocytes 1,5 %

- V.S. : 126 - 137 - 145

Durant toute cette période, aucun signe de localisation ne s'est manifesté, et l'examen clinique demeure obstinément négatif. Tous les examens para-cliniques et toutes les investigations effectuées pour mettre en évidence une étiologie infectieuse, n'ont donné aucun résultat ; l'échec d'une thérapeutique antibiotique polyvalente, poursuivie pendant trois semaines semble confirmer ce point de vue.

La probabilité d'une hémopathie ou d'une néoplasie viscérale latente s'impose de plus en plus. Deux tentatives de ponction sternale rencontrent un os très difficile à franchir du fait de sa dureté et ne ramènent pas de moelle.

Les soupçons un moment orientés vers l'estomac par la constatation d'une image suspecte de la face postérieure, ne semblent pas se confirmer lors des radiographies

de contrôle qui plaident en faveur d'une origine bénigne des déformations visibles (diverticule pédiculé).

Début Mars, persistance d'une fébricule à 38°, état général toujours médiocre, algies généralisées persistantes maintenant, prédominant aux régions hypogastrique, lombo-sacrée, et aux membres inférieurs. Pâleur accentuée, poids stationnaire.

- Numération

G.R. : 2.050.000
G.B. : 5.200
Hb : 40 %
V.G. : 0,97

Formule leucocytaire :

Polynucléaires : 68 %
Neutrophiles : 57 %
Eosinophiles : 10 %
Myélocyte neutro : 1 %
Lymphocytes : 32 %

Présence de nombreuses hématies évidées.

- V.S. : 137 - 154 - 161

Brutalement, le 10 Mars, poussée fébrile à 40 °, avec rétention aiguë d'urine et douleurs vives hypogastriques et lombo-sacrées. Le toucher rectal montre une prostate très augmentée de volume par rapport à l'examen initial et très sensible ; l'hyperplasie est diffuse et élastique.

Sous l'influence d'une thérapeutique androgène malencontreuse instituée à titre tonique, un cancer de la prostate évoluant jusque là à bas bruit sous une symptomatologie d'emprunt trompeuse et sans aucun signe local, venait brusquement de se démasquer par une flambée évolutive.

Le malade est dirigé en chirurgie où le diagnostic d'adéno-carcinome prostatique est fait. Un dosage de phosphatases acides donne un taux de 2 U.M.M.

Un cliché du bassin le montre métastatique, "vermoulu", dans son ensemble, bien modifié par rapport à celui pris deux mois auparavant et qui ne montrait que de banales lésions d'ostéoporose.

La mise en place d'une sonde associée à un traitement par le distilbène amène une apyrexie immédiate. Par ailleurs, fonte rapide de la masse prostatique et disparition des troubles urinaires et des phénomènes algiques au bout de quelques jours, associée à une amélioration de l'état général.

Ce malade revu par la suite en Octobre 1959 continuait à recevoir une thérapeutique oestrogénique constante (50 mmg. de distilbène chaque jour). L'amélioration de l'état général s'était maintenue et il n'était plus survenu aucune rechute fébrile.

M. H.A., âgé de 65 ans est admis dans le service le 29 Octobre 1959 pour une température élevée persistant depuis une semaine déjà avec état général médiocre.

Dans les antécédents de ce malade, on note un paludisme ancien, une tuberculose pulmonaire bilatérale avec pleurésie séro-fibrineuse de la base gauche soignée pendant 14 mois en sanatorium. Il a été de nouveau hospitalisé 7 mois en 1958-59. L'interragatoire du malade est difficile par suite d'un mauvais état général confinant à la cachexie et d'une légère confusion mentale.

A l'examen d'admission : température à 39°, état général médiocre avec asthénie, anorexie et amaigrissement récent de plusieurs kilogs. Par ailleurs, subictère et pâleur des conjonctives avec varicosités des pommettes.

L'examen cardiaque montre un coeur régulier et un pouls à 80 (dissocié). T.A. à 18-12. Existence d'un souffle systolique intense au niveau de la pointe et irradiant vers la base ; éréthisme cardiaque avec choc exagéré de la pointe. Dyspnée d'effort et de décubitus nocturne. Il n'y a pas d'oedèmes périphériques et il existe une hépatomégalie (dépassant de trois travers de doigt le rebord costal), peu sensible.

L'examen pulmonaire révèle une petite submatité de la base gauche avec augmentation des vibrations vocales et diminution du murmure vésiculaire. Au point de vue fonctionnel, existence d'une expectoration mousseuse et muco-purulente accompagnée d'une légère toux ; absence d'hémoptysie et de point de côté.

Appareil digestif : on note anorexie, langue saburrale, épisodiquement pyrosis, pituites matutinales, brûlures épigastriques et vomissements (notion d'un éthylisme associé). Il n'y a pas de troubles du transit ; l'abdomen est souple, plat et indolore à la palpation. Présence d'une hépato-splénomégalie modérée.

Appareil génito-urinaire : on note une atrophie testiculaire ; il n'existe pas de dysurie ni de polliakiurie nocturne. Au toucher rectal, prostate plate, de de volume normal, un peu indurée mais symétrique, sans présence de noyaux.

Système nerveux : les réflexes ostéo-tendineux sont affaiblis aux membres inférieurs ; atrophie musculaire importante prédominant au niveau de la loge antéro-externe des jambes et aux mollets, s'associant à une hyperesthésie cutanée. Il n'y a pas de troubles de l'équilibre ni de tremblement. Par contre, insomnie avec cauchemars, hallucinations visuelles fréquentes, amnésie surtout de fixation et légère confusion mentale.

En conclusion : il s'agit d'une altératon de l'état général avec fièvre élevée chez un ancien bacillaire sorti il y a six mois de l'hôpital et survenant sur un terrain taré.

Examens paracliniques

- Le cliché thoracique montre une opacité du tiers inférieur de la base gauche (pachypleurite) et des calcifications sus-claviculaires droites extra-pulmonaires (adénopathies ?)
- Analyse d'expectoration : absence de B.K. à l'examen direct, après homogéinisation et à la culture.
- Urée : 0,22 gr.
- Absence de sucre et d'albumine dans les urines ; culot urinaire normal
- Cholestérol total : 1,94 gr.
  estérifié 1,31 gr. Rapport : 0,67
- Réaction de HANGER : négative
- Réaction de MAC LAGAN : douteuse
- Réaction de KUNKEL : douteuse
- Réaction de GROS : supérieure à 2
- V.S. : 115 - 124 - 125
- Numération
  G.R. : 2.110.000
  G.B. : 6.240
  Hb : 46 %
  V.G. : 1,08

Formule leucocytaire
Polynucléaires neutrophiles : 70
Lymphocytes : 30 %

Dans le service , température persistant élevée et décrivant des ondulations régulières s'étalant sur une période de 5 à 7 jours et séparées entre elles par des périodes apyrétiques de un à trois jours. Chaque poussée fébrile s'accompagnait d'une altération de l'état général intense avec asthénie, obnubilation, courbatures généralisées avec algies diffuses, céphalées, point de côté de la base thoracique gauche accompagnée de dyspnée et de cyanose. Lors de la première poussée fébrile présentée par le malade, il y eut une chute tensionnelle (12-6 au lieu de 18-11 à l'admission) accompagnée de malaise et de tachyarythmie.

Devant la gravité des troubles et l'état alarmant du malade un traitement toni-cardiaque, anti-anémique et antibiotique (péni-strepto) est entrepris sans que le diagnostic ait pu être posé.

Une ponction exploratrice au niveau de la base gauche se révèle blanche après avoir traversé une coque pleurale épaisse. Une ponction lombaire faite début Novembre se révèle normale.

Le 12 Novembre 1959, après une apyrexie de 24h., nouvelle poussée fébrile avec température à 40° accompagnée des mêmes symptômes que la précédente et ce, malgré le traitement antibiotique. Cette rechute fébrile s'accompagne d'un collapsus tensionnel (T.A. : 7-5) avec tachyarythmie très accentuée et assourdissement des bruits cardiaques. Cette aggravation oblige à un renforcement du traitement antibiotique par addition de tétracycline, associé à la cortisone.

Les examens pratiqués entre le 10 et le 15 Novembre montrent :

- E.C.G. : montre un axe droit
- Test de Thorn : pas de modifications dans la réponse ; le premier et le deuxième prélèvement montrent 20 éosinophiles.
- Urée : 0,50 gr.
- Ionogramme : léger déficit en Cl et Na
- Fibrinémie : 7,40 gr. °/oo
- Antistreptolysines sériques : inférieures à 40 u
- Hémoculture : négative
- Recherche d'hématozoaires : négative
- Recherche de sang dans les selles : négative
- Séro-diagnostic de Vidal : négatif
- " " Wright : négatif
- Analyse d'expectoration : absence de B.K. L'inoculation au cobaye s'est révélée par la suite négative.
- Numération
  - G.R. : 3.490.000
  - G.B. : 10.800
  - Hb : 76 %
  - V.G. : 1,08
- V.S. : 130 - 140 - 159
- Formule leucocytaire :
  - Polynucléaires neutrophiles : 70,5 %
  - Lymphocytes : 24 %
  - Monocytes : 5,5 %

Le 15 Novembre survient une amélioration avec apyrexie et état général moins alarmant ; la T.A. remonte à 13-9 et on note la disparition des troubles fonctionnels : dyspnée, cyanose et point de côté.

L'apyrexie ne dure que 3 jours, au terme desquels survient une nouvelle onde fébrile ; celle-ci ne dure que 3 jours et ne présente pas l'intensité impressionnante des précédentes ; en particulier, la chute tensionnelle est moins importante : 10-7.

Par la suite, le malade ne présentera plus d'ondes fébriles pendant presque deux mois. Il existe pourtant sur le tracé quelques petites irrégularités thermiques épisodiques et transitoires. Le traitement antibiotique est suspendu au bout de six semaines ; par contre, on poursuit la cortisone, les toni-cardiaques et la thérapeutique anti-anémique.

Malgré l'apyrexie et l'absence de troubles fonctionnels, l'état général reste médiocre. Une nouvelle ponction exploratrice de la base gauche ramène quelques gouttes de liquide pleural dont l'analyse montre la présence de très rares cellules atypiques et de sang avec lymphocytes et neutrophiles.

- V.S. (23 Nov.) : 99 - 132 - 140
- V.S. (9 Déc.) : 40 - 78 - 130
- V.S. (23 Déc.) : 46 - 93 - 138

- Numération

G.R.	:	3.600.000
G.B.	:	5.640
Hb	:	60 %
V.G.	:	0,83

- Formule leucocytaire

Polunucléaires neutrophiles	:	62 %
Lymphocytes	:	35 %
Monocytes	:	3 %

Au terme de dix semaines d'hospitalisation aucun diagnostic n'a pu être porté. La thérapeutique cortisonique plus que les antibiotiques semble être venue à bout des ondes fébriles et avoir relativement stabilisé l'état général ; la chute pondérale s'est arrêtée, en effet depuis le début de cette thérapeutique et, l'appétit est devenu meilleur.

Cependant, aucune étiologie n'a pu être mise en évidence pour expliquer l'origine de cette fièvre ondulante et de cette atteinte de l'état général survenant chez un malade à terrain taré (paludisme, éthylisme) et présentant des lésions cardiaques (myocardite et hypertrophie ventriculaire droite). Les diverses investigations cliniques et para-cliniques semblent exclure l'hypothèse d'une étiologie infectieuse et, en particulier, une rechute tuberculeuse pulmonaire ou une autre localisation bacillaire. Elles semblent aussi éliminer les éventualités d'endocardite d'OSLER, de paludisme ou d'une autre fièvre ondulante infectieuse.

Une demande de renseignements adressée à l'hôpital où le malade avait séjourné pendant 7 mois en 1958-1959 est restée, pour une raison inconnue, sans réponse.

Mi-Janvier 1960, coïncidant avec l'arrêt de la cortisone, survient une nouvelle rechute fébrile avec température élevée, oscillante, accompagnée de tachy-arythmie, de baisse tensionnelle et de malaise général, sans aucun signe de localisation.

Cette poussée fébrile dure une dizaine de jours et s'accompagne d'une baisse pondérale impressionnante (4 kgs en dix jours) ; elle ne cèdera qu'à la reprise de la corticothérapie (30 mg. de cortancyl par jour).

Les examens pratiqués à cette époque montraient :

- E.C.G. : myocardite, hypertrophie ventriculaire droite
- Cliché thoracique : Pas de modifications radiologiques par rapport aux clichés précédents.
- Numération :
  - G.R. : 2.890.000
  - G.B. : 8.000
  - Hb : 60 %
  - V.G. : 1,04
- Formule leucocytaire
  - Polynucléaires : 57 %
    - neutrophiles : 56 %
    - éosinophiles : 1 %
  - Lymphocytes : 41 %
  - Monocytes : 2 %
- V.S. : 99 - 120 - 130
- Protides totaux : 74 gr. °/₀₀

$\frac{\text{sérum-albumine}}{\text{sérum-globuline}} : \frac{33,40}{40,60}$ Rapport : 0,82

- Recherche d'albumine de Bence-Jones dans les urines : négative
- Phosphatases acides : 0,9 U.M.M.
  alcalines : 5,8 U.M.M.

Devant cette évolution, on évoque la possibilité soit d'une collagénose, soit d'une hémopathie (la ponction sternale tentée deux fois s'avère impossible par suite de la dureté du sternum), soit d'une néoplasie viscérale latente.

En Février, malgré la corticothérapie, le malade présente deux poussées fébriles mais peu durables (3 à 4 jours) et avec hyperthermie modérée (38°-38,5°)

Fin Février, apparition d'une sciatique droite hyperalgique qui cède partiellement au bout de trois jours grâce à la phénylbutazone injectable. L'apparition de douleurs épigastriques et de petites hématémèses oblige à suspendre phénylbutazone et cortancyl. Aussitôt, rechute fébrile et rééxagération de la sciatique. Une reprise prudente de la corticothérapie, associée à la nivaquine, ne fait céder qu'incomplètement la fièvre qui persiste, irrégulière, oscillant aux environs de 37,5°-38,5°. L'hématémèse ne se reproduit pas ainsi que les douleurs épigastriques. La sciatique persiste modérée. La T.A. reste basse, à 11-8, et le coeur tachyarythmique (comme aux poussées précédentes).

L'apparition de cette sciatique, sa persistance, ainsi que son caractère hyperalgique et sa résistance au traitement institué, font évoquer le diagnostic de métastases osseuses d'un cancer viscéral. Malgré la médiocrité de l'état général et la sciatique, on procède à une série d'examens radiologiques.

Examens complémentaires

- Radiographie du squelette : Aspect cotonneux et flou de tout le squelette, sauf aux membres inférieurs ; aspect incurvé de ceux-ci. Epaississement de la table externe du crâne et aspect floconneux, pagétoïde de la base du crâne. L'altération maximum siège au niveau de la base du crâne, du râchis et du bassin.

- Tomographies pulmonaires : Opacité de la base gauche visible sur une assez grande épaisseur. Il existe des opacités calcifiées de l'apex droit qui ne sont pas parenchymateuses, et des calcifications hilaires anciennes. Il n'existe pas d'image en rapport avec une infection bacillaire récente ou une métastase.

- Radiographies de l'estomac-duodénum : la morphologie gastro-duodénale est normale.

- Radiographie du colon par lavement baryté : morphologie normale

- Numération

G.R.	2.170.000
G.B.	3.800
Hb	50 %
V.G.	1,15

- Formule leucocytaire :

Polynucléaires	62,5 %
Neutrophiles	62 %
Eosinophiles	0,5 %
Lymphocytes	37,5 %

- V.S. : 132 - 138 - 142

Tous ces examens plaident en faveur de métastases osseuses généralisées avec atteinte médullaire, dues à une néoplasie très vraisemblablement prostatique. Pourtant le toucher rectal ne montre pas de modifications de la prostate par rapport aux examens précédents ; elle est de volume normal, scléreuse. L'avis chirurgical demandé, ne peut sur le seul examen clinique affirmer ou infirmer l'hypothèse d'une néoplasie prostatique.

Début Mars, la température persiste élevée, irrégulière avec tachyarythmie ne cédant pas aux tonicardiaques ; les amygdales sont volumineuses, tuméfiées et sensibles. Brutalement, apparition d'une douleur vive à l'extrêmité supéro-interne du tibia droit avec rougeurs et empâtement oedémateux sur une zône large comme une paume. En un mois, le malade a perdu encore 4 kilos.

Une seconde demande de renseignements concernant l'hospitalisation du malade en 1958-59 donne une réponse cette fois ; elle confirme le diagnostic de carcinome prostatique avec métastases osseuses multiples au râchis dorso-lombaire, au bassin et aux côtes. Le malade aurait reçu un traitement prolongé par le distilbène avec une amélioration fonctionnelle notable.

Un traitement par le distilbène à la dose de 75 mmg. par jour est institué le 21 Mars avec maintien d'une dose quotidienne de 20 mmg. de cortancyl. Cette thérapeutique provoque une apyrexie immédiate et définitive. Par ailleurs, atténuation puis disparition au bout de quelques jours des douleurs sciatiques droites et des signes locaux algiques et inflammatoires au niveau du tibia. Disparition des troubles cardio-vasculaires ; le coeur devient régulier, le pouls est à 100, la T.A. se maintiendra à 12-8. L'amélioration de l'état général est spectaculaire avec reprise des forces et de l'appétit ; prise de poids de 3 kilos le premier mois, de 2,5 kilos le deuxième mois et de 4 kilos les deux mois suivants.

Les examens pratiqués par la suite montraient :

Fin Mars

- Numération :
  - G.R. : 2.000.000
  - G.B. : 3.520
  - Hb : 40 %
  - V.G. 1
- Formule leucocytaire :
  - Polynucléaires : 27%
    - Neutrophiles : 23 %
    - Eosinophiles : 3 %
    - Myélocytes : 1 %
  - Lymphocytes : 71 %
  - Monocytes : 2 %

Début Avril

- V.S. : 142 - 157 - 164
- Numération :
  - G.R. : 1.800.000
  - G.B. : 4.000
  - Hb : 40 %
  - V.G. 1

  Erythroblastes orthophiles : 4%
- Formule leucocytaire :
  - Polynucléaires : 44,5 %
    - Neutrophiles : 42 %
    - Basophiles : 0,5 %
    - Myélocytes : 2 %
  - Lymphocytes : 53 %
  - Monocytes : 2,5 %

Reçoit le 6 Avril une transfusion sanguine de 250 cc., le 8 Avril une 2ème transfusion de 500 cc et le 14 Avril une dernière transfusion de 500 cc., en plus d'une thérapeutique anti-anémique et martiale.

Le 10 Avril

- Numération
  - G.R. : 2.240.000
  - G.B. : 6.400
  - Erythroblastes orthophiles : 11 %
- Formule leucocytaire
  - Polynucléaires : 42 %
    - Neutrophiles : 40 %
    - Eosinophiles : 2 %
  - Lymphocytes : 52 %
  - Monocytes : 6 %

Le 22 Avril

- Numération
  - G.R. : 2.400.000
  - G.B. : 4.240
- Formule leucocytaire
  - Polynucléaires
    - Neutrophiles : 40 %
  - Lymphocytes : 58 %
  - MOnocytes : 2 %
  - Plasmocytes : 1 %
- Phosphatases acides : 0,25 unités M.M.
  - Alcalines : 7 unités M.M.

Fin Mai

- Numération
  - G.R. : 2.400.000
  - G.B. : 5.200
- V.S. : 52 - 93 - 142
- Phosphatases acides : 0,27 u. M.M.
  - alcalines : 6 u. M.M.

Fin Juin

- Numération
  - G.R. : 2.750.000
  - G.B. : 5.760
  - Hb : 55 %
  - V.G. : 1
- V.S. : 45 - 82 - 142
- Phosphatases alcalines : 8 u.M.M.
- Formule leucocytaire
  - Polynucléaires
    - Neutrophiles : 37 %
  - Lymphocytes : 60 %
  - Monocytes : 3 %

Fin Juillet

- Numération
  - G.R. : 2.400.000
  - G.B. : 6.200
- V.S. : 72 - 110 - 146
- Phosphatases alcalines : 6,90 u. M.M.
  - acides : 1,68 u.M.M.
- Urée : 0,20

Début Août

Le malade fait une petite rechute fébrile avec arthrite aiguë de la cheville droite et myalgies vives au niveau du mollet. De plus, anorexie et chute de poids progressive depuis deux semaines.

- V.S. : 116 - 144 - 151

L'áscension des phosphatases acides, l'accélération de la V.S., la poussée fébrile et l'altération de l'état général plaident en faveur de rechute avec métastases, après cinq mois de répit.

Durant les mois d'Août et Septembre le malade présente plusieurs poussées fébriles avec douleurs diffuses au niveau des membres inférieures, amaigrissement continuel et pâleur.

Fin Septembre

- Numération
  - G.R. : 2.420.000
  - G.B. : 7.040
- Formule leucocytaire
  - Polynucléaires neutrophiles : 36 %
  - Lymphocytes : 60 %
  - Monocytes : 4 %

Fin Octobre

- Urée : 0,20
- Glycémie : 0,96
- Phosphatases acides : 0,25 u. M.M.
  alcalines : 4,1 u. M.M.
- V.S. : 168 - 189 - 21[illegible]
- Numération
  - G.R. : 1.800.000
  - G.B. 6.280
- Formule leucocytaire
  - Polynucléaires : 58,5 %
  - Lymphocytes : 41,5 %

Fin Novembre

- Numération
  - G.R. : 1.400.000
  - G.B. : 4.000
  - Hb : 30 %
  - V.G. : 1,07
- Formule leucocytaire
  - Polynucléaires : 46 %
  - Lymphocytes : 54 %

L'aggravation s'est poursuivie amenant le malade à un état de cachexie prononcée avec pancytopénie et complications infectieuses intercurrentes (broncho-pneumonie, escharres fessières et talonnières) amenant le décès du malade survenu le 30 Décembre 1960.

Histo-diagnostic effectué par le Professeur DELARUE

Les constatations essentielles faites histologiquement sur les coupes des multiples fragments sont les suivantes :

Dans la prostate s'observe une rétraction des lobules glandulaires sur les concrétions hyalines et calcaires, et d'autre part, une métaplasie malpighienne de la bordure de beaucoup de tubes. De multiples petites travées de cellules indifférenciées occupent la charpente conjonctive. C'est dire que l'on constate avec évidence l'existence d'un carcinome indifférencié très modifié par l'administration prolongée d'oestrogènes.

Les fragments osseux (sternum, tibia, crête iliaque) sont, à des degrés divers, très modifiés dans leur structure avec un remaniement des travées osseuses sous la forme tantôt d'amenuisements, et tantôt d'ostéite condensante. Des lacunes médullaires sont notamment dans la crête iliaque et au sternum, occupées par une prolifération carcinomateuse floride, qui réalise l'aspect par places d'un carcinome de type acineux. C'est l'aspect d'une métastase osseuse diffuse d'un carcinome prostatique.

On constate d'autre part que les testicules sont atrophiées, exclusivement constitués par des tubes séminifères sclérosés et hyalins. En plus de l'âge, on doit attribuer cette atrophie testiculaire à l'administration prolongée d'oestrogènes.

Les autres altérations viscérales sont contingentes. Le poumon comporte des légions de sclérose diffuse, avec quelques nodules tuberculeux fibro-caséeux et calcifiés. Le foie est le siège d'une stase importante avec hépatite interstitielle discrète sans cirrhose, sans stéatose capable d'objectiver une hépatite alcoolique. La rate est le siège d'une réticulo-fibrose avec une grande abondance de pigments d'hémolyse. Il est possible d'attribuer ces lésions au paludisme ancien.

Le coeur ne présente pas d'altérations notables. Les fragments de rein sont congestionnés, mais sans lésions tubulaires ni glomérulaires. Le segment de paroi vésicale se montre normal.

Il s'agit en somme : en résumé, d'un cancer prostatique avec métastase osseuse diffuse.

COMMENTAIRES :

Parmi les observations personnelles publiées dans ce travail, il en est deux particulièrement qui nous ont posé de nombreux et difficiles problèmes diagnostiques. Il s'agit des deux cancers de la prostate à traduction fébrile du type ondulant avec altération de l'état général et anémie. Dans ces deux cas, il n'existait pas de signes locaux et le toucher rectal n'était pas évocateur.

La ressemblance de ces deux cas évoluant sous la même symptomatologie générale trompeuse est assez frappante. Comme dans toute pyrexie prolongée rebelle aux antibiotiques, une étiologie grave et spécialement néoplasique est fortement suspectée. Le contexte clinique trompeur et les diverses investigations négatives font longuement errer le diagnostic.

Outre l'évolution progressivement aggravée, il existait certaines analogies cliniques pleines d'intérêt. Dans les deux cas, la ponction sternale a révélé la présence d'un tissu osseux très dur , très difficile à traverser dans le premier cas avec absence de moelle sur les frottis ; la ponction fut totalement impossible à effectuer lors de plusieurs tentatives dans le deuxième cas. Ce phénomène devrait déjà faire suspecter une myélofibrose consécutive soit à une hémopathie soit à des métastases médullaires d'un cancer viscéral et spécialement d'un cancer prostatique.

Dans le premier cas, la dureté osseuse n'avait pas retenu spécialement l'attention ; et l'absence de tissu médullaire sur les frottis de deux ponctions successives avait été attribuée à une faute technique dans la conduite de la ponction.

Dans le deuxième cas, le problème était nettement plus complexe ; il existait un contexte clinique tel que d'autres étiologies pouvaient être invoquées : malade âgé, à terrain taré, éthylique, porteur d'une splénomégalie due à un ancien paludisme, récemment soigné pour tuberculose pulmonaire et pleurale gauche, présentant par ailleurs une myocardite et une H.V.D. Par ailleurs, chez ce malade, les investigations radiologiques avaient conclu initialement à une maladie de Paget. Chez ce malade déjà longuement soigné par le distilbène (notion qui ne fut connue que longtemps après), il était pratiquement impossible de penser au cancer prostatique en se fondant sur les données du T.R.

Ces deux cas sont intéressants à connaître car ils incitent à la prudence thérapeutique devant les nombreux écueils observés, et à une interprétation attentive et objective des résultats éventuels qui pourraient être obtenus par les diverses thérapeutiques d'essai.

Dans le premier cas, la malencontreuse institution d'un traitement hormonal androgénique semble avoir provoqué une flambée évolutive de l'affection avec apparition brutale d'une symptomatologie locale jusqué-là absente. Dans le deuxième cas, la thérapeutique cortisonique instituée devant la gravité de la situation a constamment provoqué des améliorations soit complètes, soit partielles, suivant la dose médicamenteuse, toujours transitoires, qui n'ont pu apporter aucune aide au diagnostic par suite de la polyvalence et du manque de spécificité de cette thérapeutique.

Dans les deux cas, l'institution de la thérapeutique oestrogénique par le distilbène a été suivie de résultats spectaculaires et immédiats : l'apyrexie a disparu en 24 à 48 heures et rapidement se sont amendés troubles de l'état général et anémie; ce que n'avaient pu jusqu'à présent aucune des précédentes thérapeutiques instituées : cortisone, antibiotiques, nivaquine, etc ....

Ce résultat obtenu par le distilbène a eu la valeur d'un test diagnostique ; malheureusement, il ne peut être employé à ce titre par suite de son efficacité même ; la conduite ultérieure d'un traitement pourrait être faussée par suite de la disparition des signes généraux et locaux et les conséquences pourraient être désastreuses. Toutefois, il est permis de se demander si dans certains cas précis de fièvre inexpliquée avec absence de signes locaux au T.R. et absence de signes pelviens, cette thérapeutique ne peut être employée à titre diagnostique ; elle ne peut ici masquer des signes qui n'existent pas. L'efficacité de ce traitement dans une fièvre prolongée inexpliquée après l'échec d'essais thérapeutiques courants (antibiotiques et cortisone) pourrait éclairer un diagnostic longtemps hésitant autrement.

Mme C.M., âgée de 28 ans entre dans le service le 14 Novembre 1957 pour une fièvre élevée apparue il y a trois mois, associée à une altération de l'état général et à un amaigrissement de près de 6 kilos.

Dans les antécédents de cette malade, on note : un érythème noueux. Par ailleurs, elle a eu deux accouchements normaux, le dernier il y a 6 mois et il y a trois mois, débutant presque avec les manifestations actuelles, un abcès au sein guéri 15 jours après par antibiotiques et propidon.

Diverse examens ont été pratiqués à domicile, au début des manifestations actuelles :

- Numération
  - G.R. : 3.300.000
  - G.B. : 11.200
  - Hb : 72 %
  - V.G. : 1,09
- Formule leucocytaire
  - Polynucléaires : 85,5 %
    - Neutrophiles : 85 %
    - Eosinophiles : 0,5 %
  - Lymphocytes : 11 %
  - Monocytes : 3 %
- V.S. : 94 - 117 - 146
- Réaction Vernes-résorcine : 63 u. Vernes
- Hémoculture : négative
- Analyse d'urines : normale - Absence de sucre et d'albumine.

Un traitement antibiotique polyvalent irrégulièrement poursuivi n'a pas donné de résultats durables. La température était irrégulière, oscillante ; mais l'étude de la courbe fébrile durant ces trois mois permet de noter des ondulations régulières étalées sur une période de 10 jours et séparées par des intervalles apyrétiques d'une durée approximativement égale.

A l'examen d'admission, la température est à 38°4, le pouls à 120, l'état général médiocre avec pâleur, asthénie. On note une langue sèche, des lèvres fuligineuses, des muqueuses vernissées, de l'anorexie. La T.A. est à 10 - 7. Le reste de l'examen est entièrement normal ; en particulier, auscultation cardiaque et pulmonaire normales, absence d'hépato-splénomégalie, abdomen souple, fosses lombaires normales, touchers pelviens normaux (à noter une aménorrhée depuis le dernier accouchement). Absence d'adénopathies et de troubles cutanés

Examens complémentaires pratiqués à l'entrée :

- Clichés thoraciques : montrent quelques petites calcifications d'origine ancienne à la partie supérieure et moyenne du poumon droit.
- Cuti-réaction tuberculinique : positive
- Urée : 0, 33 gr.
- Analyse d'urines : normale - Absence de sucre et d'albumine
- Hémoculture : absence de germes
- Numération
  - G.R. : 3.560.000
  - G.B. : 6.120
  - Hb : 90 %
  - V.G. : 1,13
- Formule leucocytaire
  - Polynucléaires : 89 %
    - Neutrophiles : 88 %
    - Eosinophiles : 1 %
  - Lymphocytes : 8 %
  - Monocytes : 3 %

En conclusion, il s'agit d'une fièvre prolongée depuis trois mois d'aspect ondulant avec altération de l'état général, légère anémie normochrome et leucocytose modérée portant uniquement sur les polynucléaires neutrophiles.

Le problème diagnostique se pose entre plusieurs hypothèses :

- celui d'une infection focale camouflée par une thérapeutique antibiotique irrégulière et insuffisante.
- celui d'une fièvre ondulante d'origine infectieuse non spécifique
- celui d'une rechute tuberculeuse
- celui d'une maladie de HODGKIN, ou d'une autre hémopathie.

Le fait que le début des troubles ait coïncidé avec l'abcès du sein et que cette malade ait déjà reçu chez elle un traitement antibiotique irrégulier qui néanmoins semble avoir donné quelques résultats, nous amène après quelques jours d'observation à instituer une thérapeutique antibiotique massive et polyvalente à titre d'essai, une fois les principaux examens para-cliniques effectués.

Au bout de 10 jours, ce traitement semble en effet donner des résultats satisfaisants : apyrexie avec amélioration de l'appétit et de l'asthénie.

Le 27 Novembre arrive la réponse de l'Institut Pasteur concernant l'analyse des prélèvements buccal, rectal et vaginal ; très nombreuses colonies de candida albicans isolées dans tous les prélèvements sauf l'hémoculture qui est négative.

Ceci nous fait diminuer la dose d'antibiotiques à laquelle est associée la mycostatine.

Début Décembre, après 15 jours de thérapeutique antibiotique, et devant la persistance d'une apyrexie complète obtenue depuis une semaine, arrêt des antibiotiques sauf de la mycostatine.

Cinq jours après, rechute fébrile avec température ascendante progressivement jusqu'à 40° et se maintenant par la suite pendant 4 semaines aux alentours de 39°-40° ; associée à une altération de l'état général et à une perte de poids de 4 K°.

L'examen clinique reste entièrement négatif et à part l'asthénie et l'anorexie, la malade n'accuse pas d'autres troubles.

Examens complémentaires pratiqués au début de la rechute fébrile :

- V.S. : 70 - 110 - 120

- Numération
  G.R. : 3.590.000
  G.B. : 6.760

- Formule leucocytaire
  Polynucléaires : 81 %
  Neutrophiles : 79,5 %
  Eosinophiles : 1,5 %
  Lymphocytes : 19 %

- Hémoculture : absence de germes après repiquages successifs et séjour prolongé à l'étuve.
- Séro-diagnostic de Vidal : négatif
- " de Wright : négatif
- " de tularémie : négatif
- " de Paul & Bunnell : négatif
- Cliché thoracique : ne montre pas de modifications par rapport au précédent.

Le traitement antibiotique repris lors de la rechute fébrile n'amènera cette fois aucune amélioration. Par contre, apparition vers mi-Décembre d'adénopathies sous-axillaires droites du volume d'une noix, douloureuses avec aspect inflammatoire et péri-adénite ; elles régressent au bout de quelques jours avec disparition des signes inflammatoires et persistance d'une tuméfaction du volume d'une noisette.

Le 20 Décembre, aggravation de l'état général ; l'examen décèle une rate palpable sous les fausses côtes.

Ablation du ganglion sous-axillaire droit pour frottis et biopsie.

Les examens effectués par le Professeur DELARUE montrent :

- Frottis : au milieu de lymphocytes, nombreux polynucléaires éosinophiles et peu de neutrophiles. Présence de quelques cellules très grandes à noyau monstrueux et grands nucléoses visibles, rappelant les cellules de Sternberg.

- Histo-diagnostic : des ganglions axillaires : Ces deux ganglions, pourvus d'une coque conjonctive d'enveloppe épaissie, ne comportent plus que de rares formations folliculaires lymphatiques normales. Le parenchyme est entièrement remanié en même temps que lobulé par des travées fibreuses dans lesquelles se voient des vaisseaux à paroi épaissie. De petits nodules nécrobiotiques y sont observés. Ils sont environnés de larges plages d'un granulome polymorphe dans lequel se voient de nombreuses cellules réticulaires volumineuses d'aspect tumoral ; certains d'entre ces éléments présentant une morphologie qui est celle des cellules de Sternberg. Cette structure répond à l'un des aspects de la lymphogranulomatose de PALTAUF-STERNBERG (Maladie de HODGKIN).

Aussitôt ces résultats connus, la thérapeutique antibiotique est suspendue et une thérapeutique caryolitique est instituée. Elle est suivie au bout d'une semaine, d'une apyrexie complète et définitive et d'une amélioration progressive de l'état général.

A l'examen de sortie le 7 Février 1958, après avoir reçu 58 mg. de caryolysine, associée à une thérapeutique hématopoïétique et martiale, l'examen clinique était entièrement normal et la rate en particulier n'était plus palpable. L'état général était satisfaisant et la malade accusait un gain pondéral de 4 kgs. durant les trois dernières semaines de son hospitalisation.

En RESUME, il s'agit d'une fièvre prolongée d'aspect ondulant avec atteinte de l'état général apparue chez une jeune femme âgée de 28 ans, nouvelle accouchée Les investigations para-cliniques et l'examen clinique répétés, ne font découvrir aucune étiologie. Cependant, les antécédents de la malade et le contexte clinique, surtout l'amélioration des troubles observés après les tentatives de traitement antibiotique, semblent plaider en faveur d'une étiologie infectieuse.

C'est après de longues semaines d'évolution et plusieurs poussées fébriles successives que l'apparition d'une adénopathie périphérique est venue signer la maladie de HODGKIN. Il arrive fréquemment dans le domaine des fièvres prolongées, inexpliquées, qu'on attribue à une médication donnée ce qu'on croit être un succès thérapeutique, et qui n'est, en réalité, que le cours spontané et capricieux de l'évolution de l'affection. Cet écueil est un des plus difficiles à éviter dans les fièvres prolongées, dont le cause inconnue, ne se laissera pas si facilement vaincre et découvrir.

Quelques jours avant l'institution du traitement caryolitique la malade reçut une injection I.M. d'une ampoule de phénylbutazone . Celle-ci provoqua une apyrexie immédiate avec cassure brutale de la courbe thermique. La température qui était à 39° - 40° depuis près de trois semaines, sans rémission, chuta brusquement à 35°5 et se maintint 36 heures environ au-dessous de 37°.

Cette constatation rejoint celles de MM. RAVINA, SESTEL, PONS et REBOUL qui dans une communication faite le 23 Octobre 1953 à la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, mettent en lumière ce rôle antithermique de la phénylbutazone et insistent sur ses applications pratiques importantes. D'autres travaux ont montré aussi l'avantage de cette médication dans les formes hautement fébriles de la maladie de HODGKIN.

Melle D.Y. âgée de 21 ans. est adressée le 15 Janvier 1958 à l'Hôpital pour anémie, fièvre prolongée et infiltration oedématcuse des téguments prédominant aux jambes et à l'abdomen.

Cette malade se plaint en Mai 1957 de douleurs abdominales avec vomissements et diarrhée. Cet épisode cède en quelques jours sous l'effet d'antibiotiques. En Juillet 1957 apparaissent des oedèmes blancs, mous, siègeant le soir aux chevilles, le matin aux paupières ; ils s'accompagnent de pâleur, d'asthénie et de dyspnée d'effort. Une numération globulaire ayant montré une anémie à 3.300.000 G.R., trois transfusions sanguines sont pratiquées. Les oedèmes persistent ainsi que la fièvre. En Novembre, apparition d'une fièvre irrégulière.

En Janvier 1958, une poussée plus importante de fièvre motive son hospitalisation à Nantes. A l'examen d'entrée, température à 38°4, pâleur accentuée, état général altéré avec asthénie. Le poids est à 59 kilos. Présence sur le dos de plages dyschromiques.

Coeur : sourd, régulier ; pouls à 100

T.A. : 11-5

Au moment de l'examen on ne note pas d'oedèmes, la malade étant alitée et mise à un régime désodé depuis 4 jours déjà.

Appareil respiratoire : légère toux sèche, dyspnée d'effort, percussion et auscultation normales.

Appareil digestif : anorexie, langue saburrale. Absence de troubles dyspeptiques. Abdomen hyperesthésique, souple. Hépatomégalie sensible. Absence de splénomégalie. Dans les régions inguinales, présence de petites adénopathies superficielles, mobiles, sensibles.

Appareil génito-urinaire : pollakiurie nocturne, oligurie avec urines foncées ; T.V. normal à part une sensibilité des culs-de-sac latéraux et postérieur.

Système nerveux : céphalées, le reste de l'examen neurologique est normal.

Examens paracliniques effectués à l'admission de la malade

- Cliché thoracique : normal
- Analyse d'urines : absence de sucre et d'albumine. Présence de cellules vésicales. Absence d'hématies, de leucocytes et de cylindres. Présence de subtilis. Absence de B.K.

B.W. : négatif

Urée : 0,20

Numération

G.R. : 2.980.000

G.B. : 6.900

Hb : 40 %

V.G. : 0,64

- Formule leucocytaire

Polynucléaires neutrophiles : 73 %

Lymphocytes : 25,5 %

Monocytes : 1,5 %

Hématies polychromatophiles et hypochromes.

Séro-diagnostic de Vidal : négatif.

Myélogramme :

Neutrocytes : 760

Polynucléaires : 252

Métamyélocytes : 285

Myélocytes : 216

Promyélocytes : 7

Eosinocytes : 38

Polynucléaires : 19

Métamyélocytes : 6

Myélocytes : 13

Basocytes : 0

Mononucléaires : 162

Petits lymphocytes : 111

Grands lymphocytes : 51

Prolymphocytes : 0

Monocytes : 6

Hémoblastes : 16

Mégacaryocytes : 2

Plasmocytes : 16

Lignée rouge (24,8 % de la lignée blanche)

Proérythroblastes : 12

Erythroblastes : 96

Erythrocites nuclées : 140

Noyaux nus : 53
Ombres de Gunprecht : 8
Mitoses : 7

Conclusion : Hématoblastes en proportion accrue.

Fibrinémie : 7,40g. °/oo

Dans le service

Fièvre élevée, irrégulière, persistante

Réapparition, au bout de quelques jours, d'oedèmes blancs, mous, indolores des membres inférieurs et de l'abdomen.

Règles normales du 16 au 20.

Un traitement antibiotique, par Péni-strepto auquel on adjoint des vitamines et du fer n'amène aucune amélioration de l'état général et ne modifie absolument pas l'évolution de la fièvre.

Les deux diagnostics probables qui ont été posés au début : néphrite et leucémie sont infirmés par les examens para-cliniques.

Aucune étiologie ne peut être mise en évidence.

21 Janvier 1958

- Numération

G.R. : 2.660.000
G.B. : 3.160
Hb : 30 %
V.G. : 0,50

- Formule leucocytaire

Polynucléaires : 70,5% (FN : 70 / PE : 0 / PB : 0,5)

Mononucléaires :

Lymphocytes : 20 (28,5
Grands lymphocytes : 8,5)

Monocytes : 1

Au traitement antibiotique est ajouté un traitement par Cortancyl à doses fortes dès le 4ème jour de l'hospitalisation. On enregistre une légère et transitoire amélioration de l'état général avec diminution de l'asthénie et reprise de l'appétit.

Par contre, au bout de quelques jours de cortico-thérapie survient une modification de la courbe fébrile. Le température qui se situait entre 39° et 40° décrit des oscillations quotidiennes plus élevées variant entre 36,5° et 40°.

Après une période apyrétique de 3 à 4 jours entre le 23 et le 27 Janvier, la température reprend son cours suivant un processus récurrent et régulier, rappelant une fièvre tierce : 39,2°, le 27 Janvier à 17h., 39,2° le 29 et le 31 à la même heure avec sueurs profuses, frissons. Dans l'intervalle de ces accès, apyrexie et bien-être relatif.

Autres examens complémentaires

Deux hémocultures faites à l'acmé fébrile montrent l'absence de germes après séjour prolongé à l'étuve et réensemencement successif.

- Numération
  - G.R. : 3.270.000
  - G.B. : 7.880
  - Hb : 46 %
  - V.G. 0,63
- Formule leucocytaire
  - Polynucléaires neutrophiles : 94,5%
  - Lymphocytes : 5,5 %
  - Anisocytose et poïkilocytose

Recherche d'hématozoaires : (lames minces et goutte épaisse) : négative

Devant l'apparition des récurrences fébriles, le diagnostic de paludisme est évoqué, mais les prélèvements successifs ne confirment pas cette hypothèse. L'état général périclite et malgré une ascension des G.R., la pâleur persiste et la perte de poids s'élève à 6 kilos depuis le début de l'hospitalisation.

Peut-être s'agit-il de Méningococcémie ?

De plus, coïncidant avec une réduction de la dose quotidienne de cortancyl, la courbe fébrile se modifie début Février et les récurrences disparaissent. La température redevenant anarchique à grandes oscillations quotidiennes.

La malade quitte le service le 5 Février 1958, après trois semaines d'hospitalisation sans qu'un diagnostic ait pu être posé. Si le régime sans sel fait disparaître partiellement les oedèmes, les divers traitements anti-infectieux et anti-inflammatoires instaurés n'ont aucune action sur la fièvre. La malade est alors adressée à l'Hôpital Saint-Antoine dans le service du Professeur BOUDIN.

Il s'agit d'une malade pâle, fatiguée. La température oscille entre 38° et 40°, avec de grands frissons et elle persistera ainsi, identique, jusqu'à la mort. Il n'existe plus d'oedèmes, mais ceux-ci vont réapparaître au bout de trois semaines, malgré le régime sans sel, oedèmes blancs, mous, prenant le godet, infiltrant la face et surtout les paupières ainsi que les membres inférieurs. L'aspect de la malade, oedématiée et pâle, évoque celui d'une néphrose lipoïdique.

Les poumons sont normaux cliniquement et radiologiquement. Le coeur est normal cliniquement, radiologiquement et électriquement.

T.A. : 10,5 - 6

Le foie déborde de deux travers de doigt. Il est de consistance normale, et il n'y a ni splénomégalie, ni adénopathie.

Les selles sont d'aspect normal. L'examen gynécologique ne montre pas d'anomalies. L'examen neurologique est normal.

Plusieurs petits nodules rouges, durs, dermo-hypodermiques, de la taille d'un petit pois, apparaissent sur les membres inférieurs. La biopsie d'un de ces nodules montre qu'il s'agit de micro-abcès hypodermiques. Ces éléments vont régresser.

Les ongles sont secs, striés, concaves, évoquant une carence en fer.

Examens complémentaires

Trois hémocultures aéro-anaérobie restent négatives, ainsiqque le séro-diagnostic des brucelloses.

Culot urinaire : normal - débit des hématies : 2.400 par min.

Hémogramme (voir tableau 1)

	6.2.58	I4.2.58	2I.2.58	5.3.58	24.3.58
Hématies	4.I70.000	3.270.000	2.970.000	3.660.000	3.390.000
Leucocytes	9.300	3.000	6.000	5.I00	I3.800
Hémoglo.	68 %	52 %	52 %	62 %	56 %
Polys. N.	8I %	66 %	83 %	96 %	95 %
Polys. E.	1	1	0	0	0
Polys. B.	1	1	0	0	0
Lymphocytes	14	25	I6	1	3
Monocytes	33	7	1	3	2
Myélocytes		1	1		

Myélogramme :

Cellules souches : 2 Myéloblastes : 2 Promyélocytes : 2

Myélocytes neutrophiles : 27 Myélocytes éosinophiles : 3

Métamyélocytes neutrophiles : 4 Polynucléaires neutrophiles : 28

Polynucléaires éosinophiles 1 Lymphocytes : 1 Monocytes : 4

Plasmocytes : 4 Proétythroblastes : 4 Erythroblastes basophiles : 6

Erythroblastes polychromatophiles : 9 Erythroblastes acidophiles : 3 (522 %)

Groupe A : Rh+

V.S. : 18 - 40 - 124

Urée sanguine : 0,40 par 1.

Calcémie : 91mg par 1.

Bilirubine : 6 mg. par 1.

Cholestérol : 1,65 g. par 1.

Lipides : 7 g. par 1.

Coagulation : Taux de prothrombine standard : 50 % - Dosage différentiel : Prothrombine : 100 %. Proaccélérine : 100 % ; Proconvertine : 50 % ; Fibrinolyse : normale.

Le seul fait notable de tous ces examens complémentaires a été la mise en évidence d'une importante hypoprotéinémie. Le taux des protides sanguins était de 30 g. par 1. (albumine : 18 ; globuline : 12).

L'électrophorèse (Dr. LANIECE) permet de retrouver les différentes fractions aux taux suivants : Albumines : 30,7 %

Globulines α_1 : 17, 17,8 % α_2 : 19,8 %

β : 15,3 %

γ : 16,4 %

Immuno-électrophorèse (Dr. BURTIN) : Diminution globale des protéines sériques ; il faut environ le double du sérum pour avoir une image grossièrement comparable à celle du sérum normal. On note en outre :

- une diminution légère (relative) des γ-globulines
- une augmentation de certaines α_2 - globulines
- une diminution nette de la sérumalbumine

Il n'y a pas de protéines anormales. Les diagrammes avant et après injection de plasma et de gamma-globuline sont peut modifiés (Tableau 2)

	7 Mars 58		14 Mars 58		19 Mars 58		24 Mars 58	
Protides totaux	32g/l		38g/l		39g/l		38g/l	
	%	g/l	%	g/l	%	g/l	%	g/l
Albumines	30,7	9,84	37,3	14,2	42,4	16,5	43	10,35
Globulines α_1	17,8	5,69	13,4	5,1	10	3,9	8,5	3,23
Globulines α_2	19,8	6,34	16,5	6,2	12	5	15,4	5,85
Globulines β	15,3	4,89	14,6	5,6	16,3	6,4	14,4	5,47
Globulines γ	16,4	5,24	18,2	6,9	18,4	7,2	18,7	7,10

Entre la première et la dernière électrophorèse, la malade a reçu 10 litres de plasma et 30 mml. de gamma-globuline.

En conclusion : Hypoprotéinémie globale particulièrement marquée en ce qui concerne la sérumalbumine et à moindre dégré les γ-globulines.

La chromatographie des acides aminés sériques montre 14 acides aminés qui peuvent être différenciés et identifiés. Pas d'anomalies notables dans les urines ; il n'y a pas d'albuminurie. Plusieurs dosages d'acides aminés furent pratiqués. Les résultats furent compris entre 280 et 450 mg. par 24 h. (exprimés en amoniaque) pour une diurèse de 1.500 mml. en moyenne.

Une épreuve à la sérumalbumine marquée par l'I.I3I (pratiquée sous la direction du Professeur Agrégé RENAUD, Pharmacien à l'Hôpital Saint-Antoine)ne donna que des résultats partiellement interprétables. D'une part, une partie de l'albumine marquée ayant été malencontreusement injectée en dehors de la veine, il ne fut pas possible de mesurer le volume plasmatique ; d'autre part, la malade recevant de fortes doses de plasma, la courbe de décroissance dans le sang est d'interprétation malaisée.

Evolution :

De multiples perfusions intraveineuses de plasma ainsi que des transfusions sanguines répétées n'eurent aucune action sur l'hypoprotéinémie. L'association pénicilline-streptomycine, puis la terramycine ne donnent aucun résultat sur la fièvre.

Bien mieux, le 4 Mars, sous terramycine, se constitue un syndrome méningé. La P.L. ramène un liquide louche contenant des polynucléaires altérés (1.500/mml) mais pas de germes à l'examen direct. Les cultures cependant finiront, au bout de plusieurs semaines, par pousser, permettant au Professeur PREVOT, à l'Institut Pasteur, d'identifier un Corynébactérium anaérobium, sensible au chloramphénicol, à l'érythromycine et à la spiramycine. Après la P.L., survient une crise bravais-jacksonienne droite puis une crise convulsive généralisée. Le fond d'oeil est normal.

Une E.E.G. (Dr. S. MASSON) montre un tracé altéré, avec des signes de souffrance généralisée (ralentissement du rythme de base à 5 c/s sur les deux hémisphères) et des altérations importantes localisées aux régions temporo-pariétales droites.

Malgré un traitement associant la pénicilline à fortes doses (24 millions d'unités) la streptomycine (nous n'avions pas encore les résultats de l'Institut

Pasteur) et les perfusions de plasma et les injections de gamma-globulines instituées dès que nous avons pu faire le diagnostic d'hypoprotéinémie, le syndrome méningé persista, s'accompagnant de confusion mentale avec un certain degré d'agitation, le liquide resta louche jusqu'à la mort qui survint le 24 Mars.

L'autopsie ayant été refusée, l'examen anatomo-pathologique se limite à des fragments de foie prélevés par ponction post-mortem. On trouve dans quelques lobules des formations nodulaires situées à l'union du tiers externe et des deux tiers internes du lobule et constituées d'une nécrose homogène, acidophile, contenant quelques débris nucléaires, entourée de quelques cellules d'aspect épithélioïde et de rares cellules géantes, l'ensemble évoquant un follicule tuberculeux. La coloration de Ziehl ne montre pas de B.K. Le parenchyme hépatique, en dehors de ces zones, est normal.

Résumé de l'observation : Chez une femme de 22 ans, sans antécédents notables surviennent des oedèmes, puis une fièvre prolongée et enfin une méningite purulente mortelle.

L'aspect humoral met en évidence une hypoprotéinémie importante portant essentiellement sur l'albumine et les gamma-globulines sans étiologie décelable.

COMMENTAIRES :

Un premier point à discuter est la nature du syndrome septico-pyohémique observé chez cette malade. Doit-on penser que l'état fébrile prolongé, les micro-abcès dermo-hypodermiques constatés aux membres inférieurs et la méningite sont dûs au Corynebacterium anaerobium décelés dans la culture du L.C.R. ? Le Professeur PREVOT nous a dit avoir observé 3 cas de méningite purulente à corynébactéries et l'on sait d'autre part que les corynébactérioses se voient surtout chez les sujets ayant une immunité déficiente (hémopathies) et qu'elles peuvent réaliser des fièvres prolongées.

Un deuxième point est la nature des lésions hépatiques. Le diagnostic de granulie hépatique terminale suggéré par la morphologie paraît peu satisfaisant. En effet, la coloration de Ziehl n'a pas montré de B.K. et, d'autre part, la malade ne présentait aucun signe de tuberculose et recevait de la streptomycine. Il semble plus logique de rapprocher ces lésions des nécroses hépatiques focales décrites dans la sprue et dans la maladie fibro-kystique du pancréas. De toute façon elles sont trop parcellaires pour expliquer l'hypoprotéinémie.

L'origine de l'hypoprotéinémie reste mystérieuse. En effet, comme nous l'avons dit, il n'y a ni protéinurie, ni carence d'apport ou de troubles évidents de l'absorption digestive. L'épreuve à l'albumine marquée semble montrer une élimination particulièrement rapide de protéines, et l'épreuve de surcharge en protéines que nous avons réalisée en injectant 10 l. de plasma en 17 jours semble témoigner également d'une destruction rapide car elle ne s'accompagne ni de protéinurie ni d'une élévation sensible du taux de protéines plasmatiques.

Notons l'élévation relative des α_2-globulines qui sont, comme on le sait, constituées essentiellement de glycoprotéines.

Comme on le voit, bien des inconnues subsistent et il n'est pas sans intérêt de rapprocher cette observation des autres cas analogues que nous avons pu relever dans la littérature.

Le syndrôme d'hypoprotéinémie idiopathique

Il en existe une cinquantaine de cas publiés. Presque toujours, l'affection est révélée par des oedèmes de constitution plus ou moins rapide. Il s'agit d'oedèmes blancs, mous, prenant le godet, pouvant ne siéger qu'aux membres inférieurs ou être généralisés avec bouffissure du visage et même ascite. Ces oedèmes sont très comparables à ceux observés dans le syndrôme néphrotique. Le repos, le régime sans sel les améliorent généralement.

On ne trouve à ce syndrôme oedémateux d'autre explication qu'une hypoprotéinémie toujours très marquée : 30 à 40 g./l, parfois moins. Le fractionnement par précipitation saline montre une diminution parallèle des fractions albumine et globuline. L'électrophorèse montre une importante diminution de la sérumalbumine et des gamma-globulines, parfois des béta-globulines. Les α_2-globulines sont souvent modérément augmentées. Le tracé électrophorétique rappelle un peu celui du syndrôme néphrotique, mais l'élévation des α_2-globulines est beaucoup moins marquée que dans ce dernier.

La lipémie est normale, le cholestérol normal ou légèrement diminué.
Les autres manifestations sont inconstantes.

L'hypocalcémie est fréquente et peut s'accompagner chez l'enfant de crises tétaniques. Une de ces crises a causé la mort d'un malade de DEBRE.

Une achlorydrie ou une hypochlorydrie est retrouvée dans quelques cas.

Des troubles digestifs (diarrhée surtout) sont assez fréquents chez l'enfant après une certains durée d'évolution.

On peut trouver des signes de carence en fer ; anémie hypochrome, koïlonychie, perlèches. La peau est souvent sèche, la langue dépapillée. Un hippocratisme digital a été noté dans quelques cas. Une hépatomégalie modérée est assez fréquente. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales ou ne montrent que des altérations discrètes.

L'épreuve de West à la gélatine, dans les cas où elle a été pratiquée, n'a pas mis en évidence d'anomalies.

Les urines ne contiennent pas de protéines. Une hyperaminoacidurie a été constatée dans quelques cas récents (BOUND, DVORAK, FONTAN), non retrouvée dans d'autres (CORBEEL, HOMBURGER).

L'hémogramme révèle parfois une lymphopénie, plus souvent une éosinophilie modérée. Des antécédents allergiques (asthme surtout) sont parfois retrouvés.

Dans la majorité des cas ; il n'y a pas de tendances particulières aux infections. Cependant, la petite maladie de THOMPSON, après avoir présenté une pneumonie et une coqueluche, mourut d'une osto-mastoïdite compliquée de broncho-pneumonie. Le malade de HERZOG fut atteint d'une broncho-pneumonie, celui de DEBRE d'un érysipèle de la paroi abdominale. Dans deux cas de BOUND et HACKETT, le premier mourut d'une septicémie, à staphylocoques, le second présenta une ostéomyélite prolongée.

Circonstances d'apparition : Le syndrome d'hypoprotéinémie idiopathique qui se voit dans les deux sexes a été observé aussi bien aux Etats-Unis (quelques cas concernant des Noirs) qu'en Australie et dans la plupart des pays d'Europe. Notre observation constitue, sauf omission, le septième cas français.

L'âge de découverte est extrêmement variable. Dans certains cas, le syndrome oedémateux existe à la naissance (BOUND, LEVESQUE, DVORAK). Il a même été constaté chez un enfant mort pendant l'accouchement (CORBEEL). Ailleurs, il apparaît dans les premières semaines, le jeune âge, l'adolescence, chez l'adulte jeune, rarement chez l'adulte plus âgé.

On ne retrouve en général aucun antécédent : les oedèmes apparaissent en pleine santé apparente. Une infection thino-pharyngée banale a précédé quelques cas d'ailleurs d'évolution curable. Parmi les cas observés à la naissance, CORBEEL signale une hypoprotéinémie chez la mère pendant la grossesse ; DVORAK l'existence d'une toxémie gravidique.

Il est des cas familiaux. Ils répondent à deux ordres de faits. Dans le premier groupe, il s'agit de frères et soeurs atteints à la naissance ou dans les

premiers jours de la vie, d'autres enfants de la fratrie pouvant être normaux (CORBEEL, BOUND, LEVESQUE).

Dans le second groupe se classe la famille étudiée par HOMBURGER et PETERMANN où voisinaient des cas d'hypoprotéinémie et de dysprotéinémie, ces anomalies étaient associées à des ulcères de jambe, des troubles vasculaires et diverses malformations congénitales.

Evolution

Celle-ci est très variable. On doit, avec DEBRE, distinguer deux formes de la maladie :

1°) Une forme aigüe curable, observée chez l'enfant, qui évolue en quelques mois vers la guérison spontanément ou avec l'aide du traitement (régime hyperprotidique, perfusions de sang, de plasma, de sérumalbumine) Telle fut l'évolution entr'autres, des cas de HERZOG, WYNGAARDEN, BERNHEIM, ILLINGWORTH, DEGNAN. La guérison a été vérifiée avec un recul de quelques mois à plusieurs années selon les observations.

La malade de MESSINGER, antérieurement atteinte d'hyperthyroïdie guérit à l'occasion d'une grossesse.

2°) Une forme chronique plus fréquente qui s'observe chez l'enfant et chez l'adulte et dont l'évolution s'étend sur des années, même des dizaines d'années. Le malade de MYERS et TAYLOR, observé à l'âge de 54 ans, présentait des poussées d'oedèmes depuis l'âge de 4 ans. Les premières manifestations chez la malade de SCHICK et GREENBAUM suivie jusqu'à l'âge de 20 ans remontaient à la période néo-natale.

Le traitement reste inefficace ou n'a qu'une action modérée, ne relevant qu'incomplètement le taux des protides.

L'état général reste en général assez satisfaisant.

La mort est cependant possible et liée à des causes diverses : crise de tétanie (DEBRE) ; choc transfusionnel (CHAPTAL) ; cachexie (JOHNSON) ; complications infectieuses (THOMPSON, BOUND).

Anatomie pathologique : Peu d'autopsies ont donc été pratiquées. Elles n'ont montré aucune anomalie sinon de discrètes lésions hépatiques ; nécrose légère, parcellaire de la région périphérique du lobule (THOMPSON), infiltration de cellules rondes et sclérose débutante péri-lobulaire (JONNSON et DEBRE). La ponction-biopsie a fourni à O'DONOVAN le même aspect, à HOMBURGER et à ALBRITHT des aspects normaux.

Nosologie

Si le syndrôme d'hypoprotéinémie idiopathique est somme toute assez bien défini, rien ne permet d'affirmer, compte tenu de la variété des évolutions, que tous les cas correspondent à une même étiologie ni même à un mécanisme physio-pathologique commun.

Il est possible que quelques cas soient d'origine carentielle. D'autre part le diagnostic entre hypoprotéinémie idiopathique et hypoprotéinémie d'origine pancréatique peut être difficile comme y ont insisté BILLE et VADQUIST. Dans un cas de BINGER et KEITH et dans un cas d'ILLINGWORTH, l'atteinte pancréatique ne fut nettement mise en évidence que par l'autopsie. Il s'agissait d'une atrophie du tissu acineux.

L'hypoprotéinémie idiopathique doit être franchement distinguée des agammaglobulinémies congénitales ou acquises bien différentes par leur tableau clinique (infections à répétitions) et biologique (diminution isolée des γ-globulines et de certaines fractions des β).

Il reste cependant des faits difficiles à classer. Ainsi, l'observation de LEVESQUE, rapportée dans la thèse de D. CATAT, d'agammaglobulinémie avec oedèmes. De même, l'observation de VESIN & Coll. une des observations de PRASAD & Coll. semblent constituer des faits intermédiaires entre l'hypoprotéinémie idiopathique et les agammaglobulinémies acquises.

Pathogénie

Les oedèmes sont aisément expliqués par l'hypoprotéinémie, bien que dans quelques cas on ait invoqué comme facteur supplémentaire des modifications de la perméabilité capillaire (HOMBURGER, CORBEEL).

Par contre, la pathogénie de l'hypoprotéinémie apparaît fort mystérieuse. Il est probable qu'elle le restera tant que le métabolisme intermédiaire des protéines plasmatiques ne sera pas mieux connu. On ne peut invoquer une augmentation du passage de la sérumalbumine dans les liquides intersticiels. En effet, la concentration en albumine du liquide d'oedèmes est très faible dans ces cas (SCHWARTZ et THOMPSON).

Schématiquement, deux mécanismes sont concevables : un défaut de synthèse des protéines plasmatiques, ou un catabolisme exagéré. La première hypothèse réunit quelques arguments : la guérison rapide de certains cas par les transfusions, l'existence de cas congénitaux, la présence de lésions hépatiques. Mais

ces lésions sont discrètes, l'hypoalbuminémie d'origine hépatique s'accompagne très généralement d'élévation des globulines ; enfin et surtout, si l'albumine est synthétisée par le foie, les gamma-globulines le sont par le tissu réticulo-lymphoplasmocytaire. Il faut dependant noter que dans la diminution des gamma-globulines intervient peut-être en partie, une modification de répartition dans les liquides de l'organisme, CORBEEL ayant constaté une ascension de leur taux après simple perfusion de sérum-albumine.

En fait, dans tous les cas où des explorations poussées ont été pratiquées (il s'agissait de formes chroniques), il a été mis en évidence un catabolisme exagéré.

ALBRITHT & Coll., puis HENNEMAN et ALBRIGHT, en étudiant le bilan azoté et phosphoré après perfusions de fortes doses de sérum-albumine humaine ; KINSELL et Coll., en étudiant le métabolisme de la méthionine marquée en S. 35 ; CORBEEL & Coll. et SCHWARTZ et THOMPSON en utilisant l'albumine marquée à l'I.131 ont tous constaté une diminution de la durée de vie de l'albumine. Bien qu'aucune de ces épreuves ne soit absolument exempte de critiques, leur concordance est très frappante. Dans notre cas, l'épreuve à l'albumine marquée semblait confirmer les résultats précédents. Le fait que les protéines sanguines n'augmentèrent que de 6 g/l en 17 jours, tandis qu'étaient perfusées en tout 10 litres de plasma nous semble également un argument indirect en faveur de la théorie de l'hypercatabolisme.

La synthèse de l'albumine serait au contraire plutôt augmentée (KINSELL, CORBEEL).

Quel est le devenir de l'albumine catabolisée ? Selon HENNEMAN et ALBRIGHT il semble qu'elle puisse être "brûlée" ou "convertie en protoplasme".

RESUME DES AUTEURS

A propos d'un cas personnel compliqué d'une fièvre prolongée puis d'une méningite purulente mortelle, les auteurs (M.M.G. BOUDIN, J. BARBIZET, B. PEPIN et J. BERGER) font une revue de l'hypoprotéinémie.

Ce syndrôme, assez bien défini cliniquement et biologiquement peut survenir chez l'enfant et chez l'adulte et évolue soit sur le mode aigu curable soit sur le mode chronique. Il existe dans la littérature une cinquantaine d'observations. La pathogénie est discutée.

L'inefficacité des perfusions de plasma dans le cas rapporté apporte un nou-

vel argument à la théorie selon laquelle il existe dans ce syndrôme un hypercatabolisme des protéines sériques.

Commentaire personnel

Cette observation montre assez les difficultés diagnostiques et thérapeutiques que peut poser un malade à des spécialistes disposant par ailleurs des ressources de la technique moderne. Le mérite des auteurs pour la critique de ce cas et son diagnostic, peut se mesurer d'après les difficultés qu'il a posé.

Ce cas de fièvre prolongée met en relief certaines étiologies rares, mal connues dépassant souvent le pouvoir du clinicien déjà suffisamment mis à l'épreuve dans la recherche des étiologies habituelles.

III.- ESSAI DE CLASSIFICATION

DES MALADIES POUVANT PROVOQUER UNE FIEVRE PROLONGEE INEXPLIQUEE

1 .- ETIOLOGIE INFECTIEUSE

2 .- NEOPLASIES

3 .- MALADIES DU COLLAGENE

4 .- HEMOPATHIES

5 .- ETIOLOGIES DIVERSES

La recherche et la mise en évidence d'une étiologie, ainsi que le diagnostic de l'affection responsable d'une fièvre prolongée inexpliquée représentent un des problèmes les plus difficiles de la pratique médicale quotidienne .

La difficulté de certains diagnostics, associée au nombre et à la complexité des écueils qui peuvent exister, expliquent le caractère déroutant et tenace de certaines pyrexies ainsi que leur résistance aux diverses investigations et recherches, parfois entreprises successivement par plusieurs cliniciens .

Nous avons personnellement assez connu les tâtonnements dans la recherche diagnostique pour ne pas aborder le problème des pyrexies inexpliquées avec toute la prudence et l'attention qu'elles doivent inspirer .

Il existe dans l'abord et la conduite de l'investigation d'une fièvre inexpliquée tout un ensemble de précautions, d'attitudes et de méthodes à respecter et à entreprendre . Elles sont dictées par le bon sens et la logique . Elles obéissent à des principes généraux rigoureux, discipline suivie par des générations successives de chercheurs .

Le praticien ne fera l'acquisition des nuances et du particularisme qui forment un ensemble de tableaux et de plans artificiellement décrits pour la compréhension du sujet qu'après un long apprentissage de la clinique . Par contre, dès le début de l'exercice clinique, il peut utiliser et respecter les données fournies par la logique, dictées par le bon sens et la prudence ainsi que la compréhension de la physio-pathologie .

La routine et la facilité sont exclues de ce domaine . Des conséquences fâcheuses et plus d'une évolution aggravée peuvent être la rançon de certaines initiatives hâtives, de certaines hardiesses ou imprudences, ainsi que d'un excès d'optimisme et de précipitation dans l'interprétation des données, la pose du diagnostic et l'institution d'une thérapeutique .

Devant une fièvre prolongée inexpliquée, le praticien doit adopter un plan pour déterminer l'affection en cause . Nous avons fait un essai de classification des différentes maladies responsables envisagées successivement .

L'étiologie infectieuse est la première évoquée et revendique la responsabi-

lité de près de la moitié des fièvres inexpliquées . Viennent ensuite, presqu'à égalité les hémopathies, les néoplasies et les collagénoses . D'après les statistiques, il y a un résidu de 25 % de cas où l'étiologie n'est pas découverte .

1 .- ETIOLOGIE INFECTIEUSE

GENERALITES

Devant une fièvre inexpliquée, la première étiologie envisagée et la plus fréquente est l'étiologie infectieuse . Dans ses statistiques, BOTTIGER la rend responsable de 42 % des cas étudiés . L'infection non spécifique serait responsable de 31 % des cas, et la tuberculose de 11 % des cas .

De nombreuses maladies infectieuses peuvent déterminer, soit une fièvre, seule traduction clinique, soit un état fébrile infectieux dont la fièvre au premier plan relègue les autres manifestations à une place secondaire .

Ce mode de traduction fébrile pur peut être exclusif et rester longtemps la seule expression évidente de l'infection .

Ces fièvres peuvent prêter à hésitation plus ou moins longtemps suivant leur étiologie . Elles peuvent affecter tous les types cliniques et être de forme pseudo-grippale, palustre, continue, en plateau ou oscillante au "profil gothique" .

Le plus souvent, la fièvre ne reste pas longtemps inexpliquée et fait sa preuve soit grâce aux examens mis en cours, soit grâce à l'évolution qui apportant de nouveaux signes, lèvera l'hésitation .

Quelquefois, l'épisode fébrile disparaît plus ou moins rapidement sans qu'une étiologie ait pu être mise en évidence . La plupart des cas de fièvres inexpliquées d'origine infectieuse ressortit à ce cadre ; elles ne dépassent pas une dizaine de jours d'évolution en moyenne .

Il existe d'autres cas qui nous interessent plus dans cette étude et qui sont les fièvres prolongées d'étiologie infectieuse et dont le diagnostic est indéterminé, difficile .

Tous les aspects peuvent être empruntés par la fièvre sans cela être spécifiques d'un état infectieux déterminé, ni même de l'infection .

Les différents chapitres de notre travail concernant la recherche de l'étiologie infectieuse (examens complémentaires et séméiologie clinique en particulier) sont largement inspirés des remarquables publications de R. Bastin, P. Castaigne, M. Mongin et J. Olmer, étudiant les fièvres continues (Revue Praticien 1 Oct. 1952) ; et de R. Bastin et J. Chassigneux sur les fièvres ondulantes (Vie Médicale, Juin 57).

Devant une fièvre continue, au long cours, qui ne fait pas sa preuve, la difficulté du diagnostic découle du fait, qu'à coté de la cause infectieuse, il existe des causes multiples en dehors de l'infection pouvant englober presque toute la pathologie générale .

Ces fièvres prolongées peuvent affecter les types les plus divers et ressortissent aux formes atypiques de maladies dont elles sont la traduction . C'est dire que toutes les systématisations et classifications sont artificielles, et ne sont faites que pour essayer de montrer l'atypie et l'aspect insoupçonné de certaines affections ; et, pour être exact, dans chaque forme clinique de ces affections, il faudrait décrire un type différent de fièvre prolongée .

Dans les fièvres prolongées inexpliquées, l'étiologie infectieuse est la première à être habituellement évoquée de par sa fréquence . La clinique, par ses propres ressources, permet souvent un diagnostic rarement dès le premier examen, mais souvent après un recul de quelques jours d'évolution . Le laboratoire est seul parfois à pouvoir apporter une réponse . Dans les autres cas, il est utile pour confirmer . En général, il nous fournit des "signes" qui ont la même valeur que ceux de la clinique et demandent également à être interprétés, intégrés à l'ensemble .

Il serait aussi illogique de se passer d'arguments biologiques que de chercher, en toutes circonstances, un verdict définitif hors de la clinique ; et dans nombre de cas hésitants, la clinique a le dernier mot et la primauté sur le laboratoire .

Il existe pourtant de nombreux cas de fièvre prolongée inexpliquée dont le diagnostic exact et l'origine infectieuse ne peuvent être trouvés . Ces fièvres

suscitent des problèmes complexes et variés et, sont toujours d'actualité .

De nombreuses étiologies, jusque-là mal connues ou de diagnostic malaisé et imprécis, ont fini par être mises en évidence, par le développement de la recherche biologique et ses acquisitions ; ainsi que grâce au perfectionnement des autres investigations para-cliniques . La laparatomie exploratrice d'indications rares, a permis de diagnostiquer des affections qui sans elle, seraient passées inaperçues ou n'auraient pu être affirmées .

Mais parallèlement à ces faits, apparaissent des étiologies nouvelles ou crées artificiellement par une thérapeutique active trop hâtive ou mal entreprise . Ainsi les antibiotiques, quand ils sont utilisés intempestivement, faussent souvent le tableau clinique, atténuent certains signes, empêchant l'apparition de ceux qui auraient pu être révélateurs camouflant l'infection sans pour cela la guérir, et provoquant l'apparition d'états fébriles bâtards de diagnostic malaisé .

Les causes d'erreur sont multiples dans certaines fièvres prolongées, par suite de la complexité possible de l'interprétation clinique . Il peut exister plusieurs facteurs étiologiques concomittants, et il est important pour cela de n'accorder aux circonstances d'apparition qu'une valeur d'orientation préliminaire .

Une erreur plus grave et parfois plus difficilement évitable consiste à confondre les signes qui traduisent la localisation élective d'un processus infectieux et ceux qui ne font qu'en souligner la diffusion .

Il y a dans ces éventualités, une relation à établir entre signes locaux et signes généraux, pour savoir dans quelle mesure les premiers peuvent justifier les derniers . C'est là précisément que quelques jours d'évolution seront particulièrement utiles pour juger .

Parfois encore, reconnaître l'infection en cause, sa localisation et sa nature exacte ne suffit pas lorsqu'il s'agit d'une surinfection elle-même secondaire à une lésion primitive, (cancer infecté par exemple), à une déficience du terrain, (surinfection des leucoses, des aplasies médullaires, ou tuberculisation des cirrhotiques) .

Il y a le problème plus rare des associations morbides, souvent inextricable, source de discussions sans fin . Souvent, seul dans de tels cas, le laboratoire pourra résoudre la question .

Le diagnostic différentiel est souvent très malaisé entre les diverses mala-

dies infectieuses qui se traduisent soit par un "état typhoïde" avec fièvre continue en plateau, soit par un syndrome infectieux avec une hyperthermie d'aspect variable, d'évolution prolongée associée à une atteinte plus ou moins importante de l'état général .

Les examens biologiques, quoique plus faciles d'application et souvent plus spécifiques dans les maladies microbiennes que ceux qui s'appliquent aux viroses, ne donnent pas pour certains d'entre eux, les résultats que l'on serait en droit d'attendre .

Pour d'autres recherches biologiques, leur apparition tardive, et leur interprétation parfois délicate peuvent mettre le clinicien dans l'embarras .

Il n'en reste pas moins que c'est grâce à la collaboration des méthodes biologiques, qu'un grand pas a été franchi dans la connaissance de la pathologie infectieuse . Ces méthodes nous permettent le plus souvent d'arriver à formuler un diagnostic précis indispensable à une thérapeutique spécifique et suffisante .

D'autre part, certains examens biologiques restent le moyen le plus sûr et sont les seuls valables pour effectuer un diagnostic déterminé .

Parmi les méthodes de diagnostic biologique, il en est de principales et d'autres plus secondaires . Parmi les premières il faut citer :

- La recherche directe du germe
- La recherche des anticorps humoraux : séro-diagnostic par agglutination, opsono-diagnostic, recherche des sensibilisatrices par déviation du complément, épreuves de neutralisation .
- Recherche d'hypersensibilité spécifique des tissus : cuti-réaction, I.D.R.
- Parmi les méthodes secondaires, il y a la formule hémo-leucocytaire, le dosage de l'urée sanguine et la V.S.

Actuellement, sont utilisées aussi de nouvelles méthodes, mettant en évidence les anticorps bactériens sériques "incomplets" :

- Hémo-agglutination passive : dans la tuberculose, les entérobactériémies (Réaction de MIDODEBROOK).
- Test de COOMBS : pour rechercher des anticorps bloquants dans les brucelloses .

En plus des signes biologiques, indispensables habituellement pour affirmer un diagnostic avec certitude ; il faut savoir accorder leur importance à des notions

étiologiques où les circonstances d'apparition peuvent aider à évoquer un diagnostic ou à éliminer un autre .

D'autre part, les signes cliniques qu'il faut surveiller constamment et attentivement, ainsi que l'étude de la courbe fébrile, sont indispensables pour le diagnostic clinique .

PHYSIO-PATHOLOGIE ET PATHOGENIE DE DIFFERENTS TROUBLES OBSERVES AU COURS DES MALADIES INFECTIEUSES

a) Rôle du système nerveux végétatif au cours des infections

Le système nerveux végétatif périphérique intervient quand il existe une agression infectieuse ; les réactions ainsi provoquées sont intégrées dans ce qu'il est convenu d'appeler le processus inflammatoire ; elles constituent avec lui le symptôme initial et souvent révélateur de l'infection .

Ces troubles sont capables de diffusion, rendant ainsi compte de l'association chez l'homme malade, de différents troubles morbides au cours des maladies infectieuses .

Outre le système neuro-végétatif périphérique, les centres supérieurs peuvent aussi être intéressés par les processus infectieux, si localisés soient-ils, par l'intervention des substances désintégrées au niveau du foyer et des poisons secrétés par les micro-organismes ou libérés lors de leur lyse et entraînés dans le torrent circulatoire .

L'atteinte de ces centres nerveux supérieurs donne naissance à diverses manifestations générales et à différents troubles nerveux dont l'interprétation est longtemps demeurée obscure, et qui ne fut expliquée et comprise que grâce aux travaux et progrès actuels des physiologistes, des anatomo-pathologistes et surtout, grâce aux enseignements de la neuro-chirurgie .

Ceci a permis de rattacher certains de ces troubles à leur véritable cause qui tient en un dérèglement fonctionnel des noyaux végétatifs diencéphaliques ; dans leur nombre figurent : l'hyperthermie, le tuphos et sans doute les crises convulsives ainsi que les phénomènes de collapsus . Comme il

n'est point de maladie infectieuse qui n'entraîne l'apparition d'un quelconque de ces troubles, on peut dire que toutes portent dans leur expression clinique la marque d'une participation neuro-végétative .

Les divers signes d'atteinte diencéphalique diffèrent dans leur signification et dans leur pronostic .

Par sa banalité même, un signe comme l'hyperthermie s'oppose au caractère grave que comporte l'apparition, beaucoup plus rare, d'un état de tuphos .

Cette simple constatation, suffit à mettre en lumière l'inégale susceptibilité des centres du diencéphale dont certains, tels les centres thermiques subissent la moindre influence morbide, alors que d'autres ne sont réglés que sous l'effet d'une intoxication plus profonde . Il est d'ailleurs possible qu'un facteur constitutionnel qu'il nous est encore difficile d'analyser, accentue ou tempère leur irritabilité .

b) Désordres sanguins au cours des maladies infectieuses aigues

(d'après Bernard J. Maladies du sang)

I.- Cocci

Ils sont très divers . Tantôt ils tiennent le premier rang : la maladie infectieuse se présente comme une hémopathie ; il en est ainsi de l'anémie aigüe streptococciques, du purpura aigu méningococcique, de l'ictère hémolytique avec hémoglobinémie dû au bacille perfringens .

Tantôt ils sont latents, mais l'appui qu'ils apportent au diagnostic leur confère une grande importance ; telles sont la leucocytose à polynucléaires de la pneumonie, la leucocytose à lymphocytes de la coqueluche, la leucopénie typhique .

Tantôt enfin, ils sont discrets et n'ont qu'un intérêt restreint . Valeur diagnostique et pronostique assez souvent des modifications hématologiques au cours des maladies infectieuses . Ainsi par exemple, en est-il pour les modifications leucocytaires dans les pneumococcies (Pneumonie) .

Les septicémies à streptocoques engendrent quelquefois anémies et hémorragies dont le diagnostic avec les hémopathies primitives n'est pas toujours aisé (les streptocoques étant hémolytiques et hémorragipares) .

1) Anémie streptococcique aigüe (forme anémique des septicémies streptococciques aigües) . Les septicémies streptococciques aigües se présentent quelquefois comme des anémies graves hautement fébriles .

Lorsque manquent les signes de localisation, lorsqu'aucun antécédent puerpéral, chirurgical ou otitique n'est relevé, l'affection risque d'être confondue avec une hémopathie maligne aigüe .

Anémie profonde 1.500.000 - 1.000.000 de globules rouges . Réticulose et hausse de la bilirubine indirecte confirment l'hémolyse . Leucocytose 20.000 - 30.000 en moyenne avec neutrophilie .

2) Anémie streptococcique subaigüe (forme anémique de l'endocardite maligne lente type OSLER) .

Ressemble cliniquement à la maladie de BIERMER : Pâleur, conservation de l'état général, lenteur de l'évolution, splénomégalie modérée et fièvre symptôme observé quelquefois chez les Biermériens, souffle cardiaque considéré comme un souffle anémique.

Les hématuries manifestes ou microscopiques peuvent orienter vers le diagnostic exact, leur répétition intervient dans la pathogénie de l'anémie . Même lorsque font défaut les autres signes de la maladie d'OSLER et que les premières hémocultures sont restées négatives, l'absence de glossite, de troubles digestifs fait écarter le diagnostic de maladie de BIERMER .

Diagnostic par l'hématologie : anémie variable entre 1.000.000 et 2.500.000, hypochrome ou normochrome, leucocytose modérée 10.000 à 12.000, neutrophilie modérée aussi 70 à 75 % .

Staphylococcies

1) Abcès à staphylocoques : leucocytose à polynucléaires pouvant être prise pour modèle des leucocytoses des affections suppurées 20.000 à 40.000 G.B. en moyenne avec 80 à 90 % de neutrophilie .

Les affections suppuratives à d'autres germes entrainent des modifications leucocytaires identiques . La valeur séméiologique de la leucocytose et de la polynucléose est particulièrement grande en cas de foyers profonds, quel que soit le germe responsable (abcès du foie,

abcès sous phrénique, phlegmon péri-néphrétique) .

Le degré de la leucocytose et de la polynucléose ne permet toutefois pas, au cours d'une affection à tendance suppurative, d'affirmer la présence de pus . Certaines infections non suppurées engendrent des leucocytoses et des polynucléoses aussi élevées que les suppurations les plus importantes .

2) Septicémies à staphylocoques : anémie modérée mais parfois importante, leucocytose et polynucléose élevées .

Méningococcie : de toutes les infections, c'est celle qui s'accompagne le plus volontiers de purpura . Celui-ci peut être le seul signe clinique d'une méningococcémie, se présentant alors comme un purpura infectieux apparemment primitif et revêtant des formes variables : purpura fulminans de HENOCH, Purpura infectieux aigu, forme subaigüe accompagnée d'une fièvre irrégulière ou intermittente, évoluant pendant plusieurs semaines, parfois pendant plusieurs mois .

Le diagnostic de ces purpuras méningococciques est difficile . Parfois, certains signes cliniques (type pseudo-palustre de la fièvre, arthrites, accidents oculaires, signes méningés apparaissant secondairement), peuvent l'orienter .

L'examen hématologique montre une anémie variable, une leucocytose et une polynucléose neutrophile souvent élevées.

Seule la découverte du méningocoque dans le sang, le liquide céphalo-rachidien ; ou par scarification et culture des éléments cutanés permet un diagnostic exact .

II.- Bactéries du genre "Bacillus"

1) Fièvre typhoïde : Globules rouges et hémoglobine généralement normaux ou subnormaux .

Leucopénie et neutropénie modérées ; la leucopénie constatée au cours d'une fièvre continue plaide en faveur du diagnostic d'une fièvre typhoïde . La substitution en pleine période d'état d'une leucocytose avec polynucléose neutrophile à la leucopénie fait supposer

l'existence d'une complication .

D'un malade à l'autre, le degré de leucopénie varie . On ne saurait parce que ce nombre des leucocytes atteint 7.000 à 8.000, refuser le diagnostic de fièvre typhoïde ; mais une leucocytose élevée est, chez l'adulte, un très fort argument contre ce diagnostic .

2) Infections dues à Bactérium coli

- septicémies à coli : leucocytose et neutrophilie modérée
- pyélo-néphrites à coli : formule souvent peu modifiée
- appendicite : leucocytose et polynucléose neutrophile ; elles sont trouvées quels que soient les germes en cause (bactérium coli, cocci, anaérobies) .

Elles ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une suppuration, mais témoignent d'un processus évolutif et peuvent inviter à pratiquer une intervention urgente dont on discutait l'opportunité .

Plus que la leucocytose souvent modérée (12.000 à 15.000 en moyenne) on tiendra compte du haut degré de la polynucléose neutrophile qui dépasse souvent 90 % .

3) Brucelloses

Nombre de globules rouges normal ou anémie modérée . Leucopénie et neutropénie sont des traits essentiels et comptent parmi les éléments de diagnostic ; G.B. entre 3.000 et 5.000 habituellement .

4) Infections à bactéries anaérobies

- septicémies à bacille perfringens : anémie hémolytique sévère, leucocytose élevée,
- septicémies à bacilles fundiliformes : anémie modérée, leucocytose neutrophile variable

D'une façon générale les infections locales ou générales à bacilles anaérobies s'accompagnent tantôt de modifications médiocres du leudogramme, tantôt et souvent, de leucocytose et de polynucléose fort élevées .

III.- Virus filtrants

Faible amplitude et diversité des modifications des G.B. ne permettant pas de leur accorder de valeur diagnostique .

1) Grippe

Peut ne pas modifier la formule sanguine, mais avec une assez grande fréquence on observe une leucopénie avec neutropénie variable quant à leur date d'apparition, leur durée ou leur intensité . Une leucocytose avec neutrophilie s'observe en cas de complications pulmonaires .

2) Rickettsioses

Typhus exanthématique : anémie inconstante et modérée, leucocytose nette (15.000, 20.000) neutrophilie .

IV.- Spirochetes

1) Spirochétose ictéro-hémorragique

Anémie normochrome modérée . Leucocytose modérée ou nette (10.000 à 20.000), polynucléose neutrophile modérée (75 à 80 %) .

2) Typhus récurrent

Leucocytose modérée 10.000 à 15.000 avec neutrophilie et baisse de l'éosinophilie pendant les accès fébriles .

V.- Maladies infectieuses aigües dont l'agent est encore discuté

R.A.A. : G.R. et Hb subissent une baisse parallèle et modérée 3.800.000 à 4.000.000 de G.R. et 75 à 80 Hb .

Leucocytose modérée 12.000 à 15.000, neutrophilie : 75 à 80 %, monocytose 10 à 12 %, disparition des éosinophiles .

c) Modifications leucocytaires dans les infections

		1- septicémies à pneumocoques
		2- " streptocoques
	Neutrophilie élevée	3- " staphylocoques
I.-	Leucocytose élevée	4- suppurations à germes variés
	Disparition des éosinophiles	5- appendicite aigüe
		6- septicémies à méningocoques
		7- " anaérobies

1 - colibacillose
2 - spirochétose ictéro-hémorragique
3 - typhus récurrent
4 - sodoku
5 - typhus exanthématique
6 - R.A.A.
7 - encéphalite épidémique (parfois)

II.- Neutrophilie modérée
Leucocytose "
Baisse des éosinophiles

III.- Leucocytose élevée avec lymphocytose
1 - coqueluche
2 - lymphocytose infectieuse

IV.- Leucocytose élevée avec monocytose et lymphocytose - adénolymphoïdite aigüe (mononucléose infectieuse)

V.- Leucopénie avec neutropénie
1 - fièvre typhoïde
2 - brucellose
3 - dengue
4 - formes agranulocytaires (très rares) des streptococcémies et des staphylococcémies .

VI.- Formule variable ne pouvant servir au diagnostic : poliomyélite antérieure aiguë.

d) Modifications erythrocytaires dans les infections

I.- Anémie légère
1 - spirochétose ictéro-hémorragique
2 - R.A.A.

II.- Anémie grave
1 - septicémies à streptocoques
2 - maladie d'Osler
3 - septicémies à staphylocoques et à pneumocoques
4 - fièvre typhoïde (rarement)

III.- Erythroblastose
1 - tuberculose (rarement)
2 - variole

IV.- Ictère hémolytique
1 - septicémie à perfringens
2 - streptococcémies

V.- Hémoglobinurie
1 - septicémie à perfringens
2 - streptococcémies

VI.- Polyglobulie
1 - encéphalite épidémique (rarement)
2 - tuberculose (rarement)

VII.- Syndrômes hémorragiques :

a) affections assez souvent révélées par un purpura primitif
1 - septicémies à méningocoques
2 - maladie d'Osler
3 - septicémies à staphylocoques, gonocoques, pneumocoques (parfois)

b) affections entrainant le syndrome hémorragique des maladies infectieuses :
1 - fièvre typhoïde
2 - spirochétose ictéro-hémorragique
3 - grippe

CHAPITRE INFECTIEUX

Le but de cette thèse étant surtout le diagnostic des fièvres prolongées, nous passerons assez rapidement sur le tableau grippal de courte durée : 4 jours en moyenne, au cours duquel l'évolution rapidement régressive ne donne pas le temps d'entreprendre toute une série d'examens .

Mais avant le problème d'une fièvre prolongée, un tableau fébrile même court demande la mise en oeuvre d'une série d'examens .

Sortant un peu de notre sujet, nous citerons seulement et rapidement les affections les plus répandues et qui risquent de tourner court spontanément .

a .- FIEVRES DE COURTE DUREE

Catalogue court et rapide des affections qui peuvent donner une fièvre de courte durée

I.- Les viroses essentiellement

1 - Grippe

2 - Viroses responsables de maladies respiratoires

- adénovirus
- ornithose et psittacose
- rickettsioses et para-rickettsies

3 - Viroses dues aux entero-virus
  - poliomyélite non paralytique dans ses formes fébriles
  - infections à virus cosackie
  - infections dues aux virus Echo

4 - Méningites lymphocytaires primitives à virus

5 - Encéphalites primitives à virus dans leur forme abortive ou frustre

6 - Hépatites à virus dans certaines formes anictériques

7 - Mononucléose infectieuse

8 - Lymphocytose infectieuse

9 - Lymphoréticulose bénigne d'inoculation

10 - Viroses responsables de certaines maladies exanthématiques

II.- L'étiologie parasitaire est parfois en cause dans certaines formes abortives

1 - Paludisme

2 - Fièvres récurrentes à poux et à tiques

3 - Leptospiroses

4 - Sodoku

5 - Toxoplasmose acquise

6 - Amibiase hépatique

III.- L'étiologie microbienne peut être aussi invoquée dans certaines formes abortives

1 - Septicémies médicales

2 - Tularémie

3 - Certaines infections uro et bilioseptiques

4 - Certaines suppurations profondes

5 - Fièvre typhoïde

6 - Méningite aigüe

7 - Poliomyélite

8 - R.A.A.

Tableau clinique réalisé

L'état grippal est caractérisé par un début soudain brutal, comportant une ascension rapide à 39° ou 40° de la température avec frissons, céphalées, asthénie accusée et courbatures .

Sans transition, on entre dans la période d'état qui comporte les trois syndromes classiques :

- Syndrome infectieux : comprenant la fièvre à 39° - 40°, associée à différents troubles accessoires : tachycardie, langue saburrale et troubles digestifs variables .
- Syndrome fonctionnel à base d'algies généralisées où la céphalée est intense et d'asthénie .
- Syndrome respiratoire constant mais variable suivant la diffusion et l'intensité du catarrhe sur la muqueuse des voies respiratoires et celle des conduites connexes .

Devant ce tableau clinique, quelques examens sont entrepris :

- Un examen radiologique
- Un examen hématologique (formule leucocytaire / numération)
- Mesure de la V.S.
- Dosage de l'urée sanguine
- Recherche d'albumine et de sucre dans les urines
- Tests tuberculiniques

En général le tableau est réalisé par :

1) La grippe : (ou influenza épidémique) qui est un virose très contagieuse due à plusieurs types de virus dont 4 sont actuellement connus : 2 principaux types A et B et 2 accessoires : C et D ces derniers rencontrés dans les cas sporadiques .

Chacun de ces cas types comporte un ou plusieurs sous-types sérologiques et possède des propriétés sérologiques distinctes ne produisant pas d'immunité croisée .

Une réaction commune aux différents types est leur capacité d'agglutination des hématies de poulet qui est proportionnelle à la quantité de virus et est

inhibée quantitativement par la présence d'anticorps spécifiques . Cette propriété constitue la base de la réaction de HIRST qui est utilisée couramment dans le diagnostic biologique de la grippe .

Les adénovirus : Ornithose et psittacose .

2) Plus rarement :

- Les enterovirus
- Méningo-encéphalite à virus
- Hépatite à virus
- Mononucléose
- Lymphocytose infectieuse
- Lymphoréticulose bénigne d'inoculation
- Viroses exanthématiques

3) Citons pour mémoire que :

- Les parasitoses { Paludisme / Leptospiroses / Sodoku, etc...

- Les septicémies, endocardites ou infections peuvent exceptionnellement donner des tableaux de grippe . L'importance fréquente et dominante du syndrome infectieux au cours de la grippe peut faire soulever le diagnostic de toutes les pyrexies aigües . Nous retrouverons ces maladies au chapitre des fièvres prolongées qui seul nous intéresse dans ce travail .

b .- FIEVRES PROLONGEES INFECTIEUSES

I - SEMEIOLOGIE

Nous nous trouvons en présence d'un malade fébrile depuis plusieurs jours qui n'a pas été traité . Pour arriver au diagnostic de l'affection en cause, le praticien doit suivre un plan méthodique en plusieurs étapes .

A.- Examen clinique complet

1) Schéma séméiologique

- L'étude des circonstances d'apparition de la fièvre et des antécédents du malade et de sa famille a une grande importance dans la recherche de l'affection responsable .

- Examen clinique

a) 1ère étape : recherche des signes généraux secondaires à l'infection

. courbe thermique
. pouls
. comportement général du malade
. examen des téguments et des muqueuses
. recherche d'une splénomégalie
. palpation abdominale

b) 2ème étape : signes locaux responsables de l'affection ou en marquant une localisation secondaire

Ils sont parfois si discrets qu'ils justifient l'exploration paraclinique . Dans d'autres cas, leur netteté est telle, qu'elle décide d'emblée du diagnostic ; mais ils peuvent manquer aux premiers examens et le médecin ne dispose que de signes généraux pour identifier la maladie .

Dans la recherche de celle-ci, on examinera avec un soin particulier les portes d'entrée habituelles de l'infection ainsi que les sièges habituels des suppurations profondes .

On procèdera méthodiquement à l'inspection du cavum et des annexes ; la gorge fera l'objet d'un prélèvement, les tympans seront examinés . Ces régions sont quelquefois à l'origine de fièvres prolongées surtout chez les enfants .

Un examen systématique de la denture et la palpation du sillon gingivo-jugual seront pratiqués .

Un examen thoracique complet met rarement en évidence une étiologie de fièvre prolongée à ce niveau .

Ce sont la région abdominale et le petit bassin qui sont plus souvent intéressés . Leur examen doit être méthodique et minutieux n'omettant pas les touchers pelviens .

Malgré l'examen clinique le mieux conduit, le praticien en est souvent réduit à se contenter de quelques signes généraux ou parfois même de la fièvre seule . Ce sont essentiellement les conditions d'apparition, l'allure générale de la courbe thermique qui le guideront vers le diagnostic .

2) Orientation du diagnostic étiologique

- D'après les modalités du début : circonstances lointaines ou proches que l'on peut mettre en cause, porte d'entrée rhino-pharyngée, cutanée, génitale .

- D'après les signes associés à l'état fébrile

  . lésions cutanées
  . splénomégalie
  . adénopathies fébriles
  . lésions cardiaques

- D'après le type thermique : dans la majorité des cas, l'évolution de la température n'est pas caractéristique ; cependant elle peut fournir certaines présomptions, et, à elle seule, en l'absence de signes associés, guider les recherches de laboratoire .

Différents types fébriles réalisés dans les fièvres prolongées

a) Fièvres en plateau

Elles sont définies par une élévation thermique persistante , au-dessus de 39°, avec de très faibles variations dans le nyctémère, les rémissions matinales restant inférieures à un demi degré .

b) Fièvres rémittentes

Elles sont caractérisées par un profil irrégulier comportant des clochers brusques alternant avec des défervescences brèves et incomplètes .

c) Fièvres intermittentes : illustrées par des accès fébriles avec ascensions thermiques, atteignant rapidement 40° et suivies d'une soudaine défervescence . Les accès sont séparés entre eux par des phases d'apyrexie .

d) Fièvres récurrentes

Elles entrainent des périodes fébriles de quelques jours se traduisant par un plateau thermique d'installation et de défervescence rapides . Les poussées fébriles sont séparées par des périodes d'apyrexie .

e) Fièvres ondulantes

Elles sont caractérisées par l'existence d'ondes fébriles séparées par des périodes d'apyrexie . Chacune de ces ondes comporte une période initiale d'oscillations ascendantes, un plateau et une période d'oscillations descendantes .

B.- Les examens complémentaires à pratiquer

a) Examens bactériologiques

Chez un malade atteint d'une fièvre prolongée, la recherche d'un foyer infectieux originel est une des premières préoccupations ; l'examen des territoires où gitent habituellement les germes microbiens, retient en premier lieu l'attention ; de même que l'on explore les sièges habituels de suppurations profondes . Que l'existence d'un foyer septique soit

prouvée, on s'inquiète immédiatement de savoir s'il existe ou non des manifestations septicémiques . C'est dire qu'il faut demander en premier lieu :

1 - hémoculture : en milieu aérobie et anaérobie
2 - examen bactériologique des lésions cutanées
3 - " " de l'expectoration
4 - recherche des germes au niveau du rhino-pharynx
5 - examen bactériologique des urines
6 - " des selles
7 - la recherche des germes dans les ganglions
8 - inoculation aux animaux de laboratoire

b) Examens sérologiques

Leur importance pratique ne cesse de s'affirmer . Ayant pour but la recherche des anticorps que l'infection fait apparaître dans l'organisme, ces tests sérologiques sont encore négatifs au tout début de la maladie et n'offrent d'intérêt qu'à partir d'un certain stade évolutif .

En pratique, on doit cependant y recourir dès le premier examen, même si celui-ci est relativement précoce et faire ultérieurement de nouveaux examens comparatifs ; car la progression du taux des anticorps est la constatation essentielle .

c) Diagnostic biologique des viroses .

1 - Méthodes spécifiques

- Recherche directe du virus par inoculation à l'animal, ou par culture
- Recherche des anticorps sanguins :
  - méthode de déviation du complément
  - une 2ème méthode, est l'utilisation de l'hémagglutination (réaction de HIRST dans la grippe)
  - une 3ème méthode consiste à rechercher le pouvoir neutralisant spécifique du sérum qu'a développé le virus

2 - Méthodes non spécifiques

Il est d'autres méthodes qui rendent de grands services en clinique,

quoiqu'elles ne mettent pas en contact antigène-anticorps (Réaction de Paul BUNNEL et DAVIDSON) .

3 - Il arrive enfin que l'on ne dispose d'aucune méthode sérologique pour diagnostiquer certaines viroses .

Ainsi se présente le groupe ou syndrome des pneumonies atypiques (soupçonné par la clinique et les examens radiologiques) .

On doit confirmer l'hypothèse par d'autres méthodes :

- formule hémo-leucocytaire
- recherche des agglutinines froides
- réaction "anti-gallus"
- par les agglutinines dites T
- présence dans le sérum d'agglutinines pour le streptocoques HG
- par les épreuves du sérum aux réactions classiques du B.W., qui sont souvent positives .

Il convient de rechercher toutes ces épreuves, car certaines d'entre elles font souvent défaut . Cependant, une ou plusieurs réponses positives confirment le diagnostic .

4 - Il reste enfin les viroses qu'on ne peut identifier encore ni par recherche directe du virus, ni par recherche des anticorps spécifiques dans le sérum .

Pour eux il faut alors avoir recours aux tests cutanés d'allergie : I.D.R. dans lympho-réticulose bénigne d'inoculation .

5 - Aucune méthode spécifique ne peut être utilisée pour un dernier groupe de viroses qui comprend :

- la varicelle
- la rougeole
- la rubéole
- l'hépatite virale

Le diagnostic doit s'appuyer sur la clinique et sur les recherches non spécifiques telles que la numération sanguine avec formule leucocytaire et les tests hépatiques .

d) Tests cutanés allergiques

1 - Les tests cutanés à la tuberculine sont parmi les tout premiers examens complémentaires que demande le clinicien pour débrouiller le diagnostic d'une fièvre prolongée .

L'existence d'une très nette allergie tuberculeuse circonscrit le problème en écartant certains diagnostics tel celui de maladie de HODGKIN, et en limitant le débat aux divers aspects de l'infection tuberculeuse .

2 - L'intradermo-réaction à la mélitine peut n'être positive que tardivement ; elle peut aussi le rester plusieurs années après la fin de l'infection . C'est pourquoi elle ne peut être utilisée isolément pour le diagnostic des brucelloses .

3 - La tularino-réaction est très précieuse au diagnostic de tularémie, en particulier, pour reconnaitre les formes fébriles d'allure septicémique . Elle reste positive tout au long de la maladie ; elle le demeure plusieurs mois après, permettant un diagnostic rétrospectif de la maladie .

e) Examens hématologiques, cytologiques et anatomiques

En principe, l'hémogramme et le myélogramme doivent faire partie d'une routine d'examen en présence d'une fièvre indéterminée .

1 - La numération globulaire et la formule sanguine donnent très rapidement de précieuses indications . Un premier schéma oppose tout de suite la leucocytose avec polynucléose neutrophile à la leucopénie .

Dans le premier cas, on évoque immédiatement une infection à germes pyogènes, une suppuration profonde, un cancer viscéral . On retient d'autant plus volontiers cette dernière hypothèse que la leucocytose à polynucléaires est modérée, qu'elle s'accompagne d'anémie profonde avec myélémie .

Une leucocytose à granulocytes fait aussi penser à une maladie de HODGKIN dont la formule sanguine comporte une polynucléose neutrophile marquée, pouvant aller jusqu'à 90 % . L'éosinophilie est par contre inconstante et souvent discrète .

Quant à la leucopénie, elle est classiquement l'expression hématologique des brucelloses et des fièvres typhoïdes . Pour les premières, le fait est quasi constant, c'est une leucopénie très prononcée (3.500 leucocytes environ) avec une importante mononucléose (50 à 70 %) . Pour les fièvres typhoïdes et surtout paratyphoïdes, cette anomalie sanguine souffre des exceptions . S'il est exact que la fièvre typhoïde entraîne fréquemment une leucopénie avec lymphopénie, la fièvre paratyphoïde B donne non moins souvent une légère leucocytose .

La découverte d'une très forte éosinophilie (60 à 80 %) soulève tout de suite l'hypothèse d'une parasitose, et lorsque cette modification hématologique coexiste avec une fièvre tenace, c'est à la distomatose hépatique qu'il faut penser .

Les anomalies qualitatives et quantitatives de la formule blanche ouvrent aussi le chapitre des affections hématologiques . Nombre d'entre elles se présentent souvent avec les allures d'une fièvre prolongée dans les éventualités d'une leucose aigüe ou subaigüe, celle d'une maladie myélomateuse, etc...

2 - C'est l'examen attentif des frottis de sang, l'examen d'une goutte épaisse qui affirmera le diagnostic de paludisme et précisera la variété du protozoaire . On y pense facilement devant les grands accès fébriles avec splénomégalie . On ne se méfie pas lorsqu'il s'agit d'un paludisme de première invasion . C'est aussi par l'examen des frottis du sang que l'on dépistera l'agent causal d'une fièvre récurrente .

3 - Les ponctions d'organes

La ponction de la rate est le procédé très fidèle pour mettre en évidence les Leishmania, mais la crainte des complications hémorragiques fait d'abord rechercher les parasites dans la moelle osseuse et dans les ganglions où leur présence est fréquemment décelée .

La ponction ganglionnaire est une méthode qui a justement retenu l'attention ces dernières années . L'adénogramme permet entre autres de reconnaître ; les maladies de HODGKIN, le réticulo et le lympho-

sarcome, les cancers métastasiques, la tuberculose .

Parmi les divers examens cytologiques, il faut mentionner encore celui de l'expectoration . Des recherches récentes lui ont été consacrées, en vue de préciser dans quelle mesure la coloration des frottis pouvait aider au diagnostic des cancers bronchiques .

4 - L'examen histologique vient en maintes circonstances préciser un diagnostic que la clinique seule ne pouvait affirmer .

C'est au premier rang la biopsie ganglionnaire qui étale les lésions du tissu granulomateux de la maladie de HODGKIN, qui apporte la preuve des lésions tuberculeuses, ou qui précise la nature néoplasique d'un état fébrile avec altération plus ou moins accentuée de l'état général .

Ce sont les biopsies cutanées qui permettent de rapporter les manifestations cutanées à une périartérite noueuse ou à une réticulose maligne, et parmi les derniers exemples de cette série, on peut citer les lésions dermo-épidermiques de la maladie de LIBMANN - SACHS .

f) Les examens radiologiques et O.R.L.

Leur concours est presque toujours sollicité pour éclairer le diagnostic étiologique d'un état fébrile durable .

1 - Examens des poumons pour la recherche d'une miliaire, d'un abcès, d'un cancer bronchique .

2 - Etude radiologique du médiastin : pour dépister les ombres homogènes des adénopathies .

3 - Exploration du tube digestif : au cours de laquelle le spécialiste doit s'efforcer de trouver les signes d'une néoplasie maligne .

4 - Deux territoires font encore l'objet de recherches minutieuses et systématiques : celui des voies biliaires et le tractus urinaire . La forme purement fébrile de la lithiase cholédocienne a trop souvent désorienté le clinicien pour qu'en mainte occasion on ait cru bon de mettre l'accent sur les difficultés de son diagnostic .

De même il est banal de rappeler que le cancer du rein n'a souvent que la fièvre pour seule expression clinique .

5 - La liste des examens radiologiques n'est pas achevée . Dans bien des cas la perplexité est telle qu'il faut interroger tous les organes, demander des radiographies de squelette, ne pas omettre l'examen de la denture : telle fièvre prolongée pouvant dépendre en effet d'un kyste dentaire ou d'un granulome infecté .

6 - Il appartient à l'O.R.L. de dire dans quelle mesure des lésions du cavum, une infection auriculaire sont entièrement responsables de la fièvre . Ce débat qui s'impose journellement au pédiatre est trop connu pour être souligné . C'est également du spécialiste que l'on attendra des précisions sur l'état du sinus .

7 - Il faut citer enfin la bronchoscopie dont on sait le rôle fondamental dans le diagnostic précoce des cancers bronchiques .

g) Investigations concernant les adénopathies profondes au cours d'une fièvre inexpliquée .

L'apparition d'une adénopathie profonde à traduction clinique variable au cours d'un état fébrile inexpliqué, pose des problèmes délicats . La recherche systématique et la mise en évidence d'adénoapthies profondes cliniquement latentes au cours d'une fièvre inexpliquée par diverses méthodes d'investigation radiologique et para-clinique, pose des problèmes plus difficiles encore .

Leur diagnostic réclame, tant pour leur connaissance, que surtout pour leur explication, de nombreux examens souvent complexes et d'interprétation délicate, qui ne fournissent le plus souvent que des arguments indirects tant sont rares les cas où l'adénopathie elle-même peut être examinée cytologiquement ou histologiquement .

Adénopathies médiastinales :

Très souvent latentes, elles sont parfois révélées par un syndrome clinique plus ou moins riche . Le diagnostic d'adénopathies est parfois difficile ; il faut en particulier éliminer : une ectasie aortique, un cancer bronchique juxta-médiastinal (d'ailleurs fréquemment associé à une adénopathie) et certaines tupeurs médiastinales juxta ganglionnaires, en s'aidant de nombreux examens cliniques et para-clihiques : radioscopie, tomographies, cinedensigraphie, médiastinographie, angiographie, bronchoscopie .

Le diagnostic de topographie est fondé sur ces différentes investigations radiologiques . Le diagnostic de malignité est très souvent difficile ; on peut retenir comme présomptions : les dimensions importantes, l'accentuation des troubles compressifs, l'augmentation rapide de l'ombre radiologique . En fait, la certitude de malignité n'est apportée que par l'examen de frottis dans les rares cas où une ponction par voie bronchoscopique ou transcostale peut être pratiquée .

Le problème de diagnostic est difficile et important, cette adénopathie pouvant être la première ou l'unique manifestation (à part la fièvre dans les cas qui nous intéressent) d'affections variées, soit malignes (cancers, maladie de HODGKIN, lymphosarcome), soit bénignes (maladie de BESNIER - BOECK-SCHAUMANN, tuberculose, groupe des infections ganglionnaires subaigües du médiastin dont la nosologie est incertaine) .

Les principales étiologies malignes d'adénopathies médiastinales, prouvant par ailleurs revêtir un aspect de fièvre inexpliquée sont :

- divers cancers épithéliaux pouvant provoquer des adénopathies métastatiques et demeurer latents et méconnus,
- maladie de HODGKIN,
- lymphosarcome médiastinal
- réticulo-sarcome,
- leucosarcomatose ou leucose aigüe à début tumoral .

Adénopathies abdominales et rétro-péritonéales

Leur diagnostic est très difficile ; en effet, les signes révélateurs sont en règle très peu caractéristiques, l'exploration clinique souvent négative obligeant à recourir à diverses techniques radiologiques dont l'interprétation est souvent difficile . Enfin, le diagnostic étiologique est aussi ardu, ponction ou biopsie n'étant que rarement possibles .

Le diagnostic d'adénopathies sera évoqué devant de nombreux symptômes, le plus souvent d'apparence banale et peu caractéristique, dans les cas où ils viennent s'intégrer dans le cadre d'une fièvre inexpliquée . Il peut s'agir d'un léger oedème des membres inférieurs, de troubles digestifs et de douleurs variables .

La confirmation sera rarement apportée par la clinique, révélant à la pal-

pation des lombes ou de l'abdomen d'un sujet maigre un gros bloc ganglionnaire, et c'est le plus souvent la pratique de clichés qui éclairera : radiographies après opacification de l'estomac, du grêle, des côlons , quelquefois rétro-pneumo-péritoine complété de tomographies dans les trois plans de l'espace (frontal, sagital et axial transverse), aortographie .

Très souvent malheureusement le diagnostic exact n'est fait que post mortem . Le diagnostic topographique repose sur l'aspect clinique des troubles observés, l'examen clinique (sans publier les touchers pelviens) et les radiographies .

Il faut signaler la rareté des adénopathies abdominales non malignes génératrices de troubles compressifs . Le diagnostic causal est souvent très difficile dans ces cas d'adénopathies abdominales qui peuvent être révélatrices :

- adénopathie métastatique d'un cancer épithélial, fréquente et pouvant révéler un épithélioma
- maladie de HODGKIN, débutant par des adénopathies abdominales (rare)
- sarcomes, et en particulier lymphosarcomes .

Il faut signaler une acquisition récente dans le domaine du diagnostic anatomo-pathologique . Il s'agit d'un nouveau procédé de biopsie, dit procédé de biopsie par forage, de "drill", évitant l'intervention et dont une étude approfondie a été faite par ROUSSEAU ; ce procédé est utilisé en Amérique .

Les circonstances d'application de ces méthodes de diagnostic radiologique sont diverses : lors d'une hémopathie connue avec ou sans ganglion périphériques, lors d'une maladie de HODGKIN reconnue, fébrile, sans signes évidents de localisation, soit encore dans un état fébrile persistant d'origine indéterminée .

On pourrait ainsi mettre en évidence quelquefois un lymphosarcome à point de départ mésentérique .

En faveur de la maladie de HODGKIN on retiendra la valeur de la notion d'un rapide déclin de l'état général, d'une splénomégalie, d'une leucopénie . (symptômes habituels dans les formes abdominales)

II - REVUE ANALYTIQUE DES DIFFERENTES CAUSES DE FIEVRE PROLONGEE

Nous nous excusons de la nécessité de faire catalogue dans ce travail pour la clarté de la classification . Ce catalogue, simplifié pour éviter les redites, envisage d'une façon successive qui est schématique et arbitraire les différentes étiologies et affections pouvant être responsables d'une fièvre prolongée .

Le malade est fébrile depuis plus ou moins longtemps,il peut déjà avoir suivi une ou plusieurs thérapeutiques, et divers examens sont en cours .

Nous allons envisager la classification des maladies infectieuses fébriles qui peuvent être en cause, sans avoir la prétention de vouloir être complet .

CATALOGUE DES AFFECTIONS RESPONSABLES D'UNE FIEVRE PROLONGEE

A - Septicémies médicales et affections microbiennes

I - Septicémies médicales

1) Staphylococcémies aigües et subaigües
2) Streptococcémies à streptocoque hémolytique
3) Formes septicémiques primitives des infections à tétragènes
4) Septicémies à enterocoques
5) Pneumococcémie dans sa forme septicémique pure
6) Septicémies à méningocoques
7) Septicémies primitives à B. Pfeiffer
8) Septicémies à Salmonella du nourrisson
9) Septicémies à colibacilles
10) Septicémies pures à pneumobacilles de Friedlander
11) " " proteus
12) " " anaérobies

13) Formes septicémiques des pasteurelloses

14) Mélioïdose

15) Tularémie

16) Corynébactérioses

II - Fièvres typho-paratyphiques et Salmonelloses

III - Septicémies à candida albicans

IV - Septicémies avec endocardites { aigües / d'Osler

V - Rhumatisme articulaire aigu

VI - Brucelloses

B - Parasitoses

1) Paludisme

2) Leptospiroses

3) Kala-Azar

4) Spirochétoses récurrentes

5) Distomatose

6) Amibiases hépatiques

7) Lambliase intestinale

8) Ascaridiose

9) Toxoplasmose acquise

C - Viroses

1) Rickettsioses

Q. Fever

2) Lymphoréticulose bénigne d'inoculation

3) Mononucléose infectieuse

4) Hépatite à virus

D - Réticuloses virales et parasitaires

E - Tuberculose

F - Suppurations profondes latentes

A - SEPTICEMIES ET AFFECTIONS MICROBIENNES

Outre le tableau grippal habituellement de courte durée, mais pouvant quelquefois inaugurer une fièvre prolongée, il existe un tableau réalisé par l'état typhoïde, dû à de nombreuses infections et plus souvent responsable de fièvres prolongées .

L'installation d'un tableau fébrile de ce genre commande encore plus que le tableau précédent une série d'examens et de précautions .

Tableau clinique réalisé :

L'état typhoïde : il débute le plus souvent progressivement par une fièvre continue, ascendante, associée à des signes divers, troubles digestifs surtout et céphalées ainsi qu'à une atteinte progressive de l'état général .

La période d'état comporte :
- une fièvre élevée en plateau, très caractéristique du syndrome typhoïde
- un état général rapidement et gravement altéré, avec asthénie et amaigrissement,
- et un ensemble symptomatique évocateur, associant au premier plan : tuphos, troubles digestifs, splénomégalie .

Devant ce tableau clinique, des examens sont entrepris de façon systématique :
- un examen radiologique thoracique
- un examen hématologique
- une mesure de la V.S.
- un dosage de l'urée sanguine
- des tests tuberculiniques
- une recherche de sucre et d'albumine dans les urines ainsi que leur cytobactériologie (B.K. en particulier) ;

- et principalement la recherche directe et indirecte du germe en cause, par les nombreuses méthodes biologiques à notre disposition .

Ce tableau typhoïde, fréquemment réalisé dans les fièvres prolongées, oriente plus spécialement vers l'hypothèse d'une septicémie médicale ou d'une infection typho-paratyphique, affection dont il est la traduction habituelle .

Mais il n'est pas leur seul mode de traduction pas plus qu'il ne leur est spécial . Ces infections, ainsi que les affections microbiennes, parasitaires ou virales peuvent se traduire au début ou durant toute leur évolution par divers autres états :

- état grippal
- état infectieux
- état fébrile pur .

La fièvre, outre l'allure continue et en plateau peut aussi être oscillante, pseudo-palustre et revêtir n'importe quel type fébrile .

I - SEPTICEMIES MEDICALES

Ces états ne dépassent pas en moyenne une durée de 2 à 6 semaines dans les formes habituelles, mais peuvent avoir une évolution beaucoup plus prolongée, traînant pendant des mois .

De nombreuses infections, d'aspect typhoïde, où la fièvre revêt une allure continue, en plateau, ou plus ou moins oscillante et même pseudo-palustre, débutent de cette manière, puis au lieu de céder, se prolongent et entrent dans le cadre des fièvres au long cours .

Actuellement, la plupart des septicémies médicales se traduisent par des formes fébriles typhoïdes . D'autres états infectieux, moins fréquemment peuvent avoir une traduction semblable .

Certaines d'entre elles, sans porte d'entrée apparente, font hésiter longtemps . Le diagnostic est posé par les hémocultures ; mais celles-ci sont fréquemment négatives à l'heure actuelle, même avant l'usage des antibiotiques . Il existe fréquemment d'autres tests de détection spécifique .

Il est des formes où l'aspect clinique habituellement caractéristique, est complètement faussé par une thérapeutique hâtive ou camouflé sous l'apparence d'une

forme trompeuse .

1) Staphylococcémies aigües

Dans leur forme dite "typhoïde" ne présentant pas de localisations, la porte d'entrée est souvent méconnue . L'affection débute tantôt par quelques prodromes (asthénie, fièvre, céphalées, troubles digestifs) tantôt progressivement comme une fièvre typhoïde, tantôt brutalement .

Puis se développe un syndrome typhoïde avec fièvre en plateau, splénomégalie, prostration et délire, céphalées ; le pouls est rapide non dissocié avec la température .

Staphylococcémies subaigües

Elles sont très fréquentes actuellement et apparaissent après un épisode fébrile prolongé dont l'étiologie n'est souvent révélée qu'au bout de quelques sémaines par des localisations caractéristiques :

- manifestations suppurées pleuro-pulmonaires
- métastases de l'appareil locomoteur : ostéomyélites, spondylites, arthralgies et arthrites ;
- atteintes génito-urinaires : phlegmon péri-néphrétique, périnéphrite .

Le diagnostic des staphylococcies, très souvent difficile, se base sur les circonstances d'apparition, les signes cliniques et surtout les données biologiques .

Le diagnostic peut être confirmé par la présence de staphylocoques pathogènes poussant sur bouillon ordinaire, à l'hémoculture . La numération-formule leucocytaire montre une leucocytose avec polynucléose et une anémie de moyenne intensité .

2) Streptococcémies à streptocoque hémolytique

Le début de ces streptococcémies est toujours aigu et il se fait par des symptômes généraux dont la fièvre . Ceux-ci restent parfois durant toute l'évolution de la maladie les seuls signes pouvant être constatés .

La fièvre débute le plus souvent après des frissons . Cette hyperpyrexie n'a pas de type caractéristique, elle peut être en plateau, intermittente, irrégulière ou rémittente avec de grandes oscillations quotidiennes .

La forme aigüe habituelle a une durée variable, de un mois en moyenne, mais souvent de 3, 4 et 5 mois . L'ensemble de la courbe thermique donne alors l'impression de poussées successives .

A cette hyperpyrexie s'associent : pouls rapide en rapport, anémie marquée et pâleur, amaigrissement rapide, faciès altéré, état typhique avec prostration et torpeur .

Le diagnostic des streptococcémies peut être posé grâce aux circonstances d'apparition s'il s'agit d'une étiologie post-puerpuérale ou post-chirurgicale, mais surtout grâce aux examens de laboratoire : hémoculture et recherche du streptocoque au niveau de la porte d'entrée .

3) Autres septicémies moins fréquemment responsables

a) Formes septicémiques primitives des infections à tétragènes

- forme bénigne : comportant une hyperthermie modérée à début brutal, accompagnée de sueurs profuses, céphalées, oligurie et troubles digestifs banaux ;

- forme grave typhoïde : dont le tableau clinique est celui de la fièvre typhoïde avec : température élevée et irrégulière, état général rapidement altéré, asthénie, diarrhée, splénomégalie, sueurs abondantes .

Les examens biologiques montrent une leucocytose avec anémie, le diagnostic peut être fondé sur l'hémoculture .

b) Septicémies à entérocoques

Il existe différentes formes cliniques :

- forme typhoïde : à début rapide, à température élevée à 39° 40°5 avec oscillations fréquentes et frissons, pouls rapide non dissocié, taches rosées, splénomégalie, etc...

  Le pronostic est bon, la température diminuant en lysis, avec guérison en 3 à 4 semaines ;

- forme à fièvre intermittente : à poussées fébriles intermittentes avec frissons et sueurs ;

- formes fébriles à rechute, simulant la mélitococcie . Le diagnostic clinique est malaisé, des hémocultures répétées permettent parfois

l'identification du germe .

c) Pneumococcémie dans sa forme septicémique pure

Les septicémies sont devenues rares depuis l'usage systématique des antibiotiques . Elles s'observent plus volontiers chez l'enfant .

Cette forme succède souvent à une infection de peu d'importance comme une rhino-pharyngite ; l'herpès fait fréquemment défaut . La maladie rappelle parfois une simple grippe avec ses courbatures ; des douleurs abdominales peuvent prêter à confusion avec un syndrome chirurgical .

D'autres fois, le tableau clinique est celui d'une fièvre typhoïde avec altération marquée de l'état général et fièvre procédant par grands frissons .

La formule sanguine montre une leucocytose à polynucléaires souvent très élevée ; seule l'hémoculture permet le diagnostic .

d) Septicémies à méningocoques

- forme pseudo-palustre : après quelques jours de lassitude, céphalées, frissons ; le malade va présenter des accès répétés, tous caractérisés par la même symptomatologie : fièvre, éruption, manifestations articulaires .

  La fièvre est de type intermittent, pseudo-palustre (grand frisson, puis stade de chaleur de quelques heures, avec température à 39° 40°, puis chute de la température avec sueurs profuses) .

  En même temps, arthralgies mobiles, multiples, fugaces, disparaissant avec l'accès fébrile et reparaissant avec lui . Eruption faite de nodosités superficielles et rouges, discoïdes, irrégulières disparaissant au bout de 48 heures . Parfois érythèmes ou éléments purpuriques .

  Rythme variable des paroxysmes : tous les jours, les 2 J., ou les 3 J. : entre les accès, l'état du malade et son aspect sont bons . Durée moyenne de cette succession d'accès fébriles : 6 semaines .

  Cliniquement, l'association de signes articulaires, purpuriques ou méningés à un état infectieux doit orienter le diagnostic qui ne pourra être affirmé que par l'hémoculture .

- forme typhoïde : dénommée aussi "typhose méningococcique" . Elle comporte une température en plateau, associée à de la diarrhée, de la torpeur et de la splénomégalie .

  Importance des signes articulaires, du purpura et des signes méningés quand ils existent, pour faire soupçonner le diagnostic .

e) Septicémies primitives à bacilles de PFEIFFER

Succèdent en général à des accidents rhino-pharyngés après un intervalle de latence . A la période d'état, existence d'une fièvre très élevée, avec amaigrissement important et pâleur . Les examens de laboratoire montrent une anémie souvent profonde : à 2 millions, une leucocytose variable de 12.000 à 40.000 éléments. Seule l'hémoculture peut permettre un diagnostic .

f) Septicémies à salmonella du nourrisson

Début variable, progressif brutal, avec troubles digestifs peu caractéristiques .

La période d'état est peu caractéristique aussi, marquée par une fièvre variable en intensité ; durée et type, revêtant souvent un profil déchiqueté, en "profil gothique" .

A cette hyperpyrexie s'associent, diarrhée et vomissements qui peuvent entraîner déshydratation et troubles métaboliques . A l'examen, il existe une hépato-splénomégalie inconstante .

L'évolution est lente . Quand le traitement antibiotique semble être inactif, les localisations secondaires et les complications doivent être recherchées systématiquement car le plus souvent elles demeurent latentes cliniquement .

Il s'agit d'otites moyennes suppurées, de localisations rénales, de manifestations pulmonaires, de méningites et d'infections associées, fréquentes en milieu hospitalier . Les examens biologiques montrent une leucocytose au delà de 20.000 éléments avec polynucléose . Le diagnostic est affirmé par hémoculture, coproculture, séro-diagnostic .

g) Septicémies à colibacilles

Les formes primitives sont rares, les formes secondaires à une localisation

restée latente, sont les plus fréquentes . Il existe :

- une forme grippale : guérissant dans ses formes simples en 4 à 5 jours,
- une forme typhoïde avec fièvre à forme pseudo-continue, prostration, évolution lente et prolongée, améliorée actuellement par les antibiotiques . Le diagnostic est difficile, basé sur l'identification du germe .

h) Septicémies pures à pneumobacilles de FRIEDLANDER

Il existe des formes :

- typhoïde : avec température à 40° 41°, en plateau, frissons, sueurs et fréquence des manifestations hémorragiques, digestives,urinaires et nerveuses ;
- pseudo-palustre : la formule sanguine montre une leucocytose à polynucléaires . Le diagnostic ne peut être affirmé que par des hémocultures répétées .

i) Septicémies à protéus

Dans les septicémies pures, il existe aussi une forme typhoïdique et une forme pseudo-palustre . Le diagnostic est basé sur l'hémoculture .

j) Septicémies à anaérobies

Elles sont dues surtout à S. Fundiliformes et à streptocoques anaérobies . Elles peuvent être post-angineuses avec thrombo-phlébites de la veine jugulaire ou post-appendiculaires avec foie appendiculaire de Dieulafoy .

Les circonstances étiologiques font faire le diagnostic la plupart du temps . Il arrive quelquefois que le foyer initial demeure latent et méconnu et qu'un état typhoïde soit la seule manifestation apparente de l'infection . L'hyperpyrexie est élevée, oscillante, avec grosse atteinte de l'état général, amaigrissement important et pâleur accentuée .

Le diagnostic de ces formes est très difficile ; il n'est souvent posé que devant l'apparition des complications hépatiques terminales ; les hémocultures successives pouvant être négatives .

k) Formes septicémiques des pasteurelloses

Elles provoquent un état typhoïde dont le diagnostic est posé par le labo-

ratoire ; il est basé sur l'hémoculture, la coproculture, la séro-agglutination spécifique et l'I.D.R. positive au bout d'une dizaine de jours. L'I.D.R. est un examen de valeur absolue, tandis que la séro-agglutination et la réaction de fixation du complément donnent des résultats tardifs, souvent négatifs.

1) Mélioïdoses

Elle peut provoquer un état septicémique aigu, d'allure typhique. Le diagnostic biologique est basé sur l'hémoculture, la séro-agglutination, la réaction d'hémagglutination et la réaction de fixation du complément.

m) Tularémie

- La forme ulcéro-ganglionnaire est considérée comme la forme classique ; elle est brachiale habituellement. Il existe d'autres formes cliniques dont la forme pharyngée et la forme conjonctivale.

  Quelques signes généraux sont communs à toutes les formes : il en est ainsi pour le début fébrile. Celui-ci comporte frissons, malaises, céphalées, quelques troubles digestifs et une température à 39° 40°.

  L'allure de la fièvre est variable. Cet état peut durer 2 à 8 jours, posant un problème diagnostique. Parfois la fièvre est élevée, prolongée pendant une dizaine de jours.

- La forme fébrile consécutive à l'ingestion de bacterium tulareuse, se caractérise par des symptômes généraux durables, en l'absence de toute manifestation externe ou muqueuse, ainsi que d'adénopathie et par l'existence inconstante de manifestations viscérales.

  Le début est brutal, pseudo-grippal ; la température élevée dure une dizaine de jours, puis s'abaisse progressivement, devient irrégulière pouvant même prendre une allure ondulante, jusqu'aux environs d'un mois. Il y a parfois association de manifestations pulmonaires, d'ictère.

  Cette forme fébrile pure, paraît réservée aux adultes. Le diagnostic est impossible par la seule clinique qui permet seulement d'en faire l'hypothèse, certifiée par les recherches biologiques. Le diagnostic est basé sur les examens biologiques : tularino-réaction par I.D.R., le séro-diagnostic par agglutination, l'hémo-diagnostic et la réaction de déviation du complément.

Dans les formes fébriles prolongées, le diagnostic est d'autant plus délicat que manquent habituellement les lésions cutanéo-muqueuses et les adénopathies . Avec la tularino-réaction, le séro-diagnostic permettra de reconnaitre l'infection . Il devient positif entre le 8ème et le 15ème jour, parfois plus tard au bout d'un mois seulement . Durant 2 mois environ, le taux d'agglutination s'élève puis il se stabilise .

n) Corynebactérioses

Dans certains états infectieux hautement fébriles et fréquemment dans certaines hémopathies (maladie de HODGKIN), l'hémoculture met en évidence des corynebacterium aérobies ou anaérobies.

II - FIEVRES TYPHO-PARATYPHIQUES ET SALMONELLOSES

Ces infections sont fréquemment responsables de fièvres prolongées .

a) Dans les formes classiques : ensemble symptomatique assez évocateur ; mais nombre de fièvres typhoïdes évoluent sur un mode mineur avec manifestations cliniques discrètes ou réalisent des formes mono-symptomatiques avec fièvre prolongée .

Elles sont à différencier d'autres affections fébriles, accompagnées d'abattement, d'état "typhoïde" . Ce diagnostic peut rester plus ou moins longtemps en suspens.

b) Les infections typho-paratyphiques peuvent réaliser 4 tableaux essentiels chez le jeune enfant :

1) Fièvre entérale continue du type typhoïde
2) Formes septicémiques, à fièvre irrégulière, apanage du nourrisson de moins de un an ; avec fièvre à "profil gothique" associée à d'autres signes peu caractéristiques, à part la diarrhée qui est constante .
3) Formes gastro-entéritiques
4) Formes à localisations gastro-intestinales, habituellement secondaires à un état septicémique .

Les données cliniques et étiologiques ainsi que l'ensemble symptomatique sont assez évocateurs dans les formes classiques . Mais nombre d'infections typho-

paratyphiques se bornent à un état "typhoïde" avec fièvre continue, dont le diagnostic peut rester en suspens . Leur différenciation est difficile avec les autres septicémies médicales surtout, et le plus souvent impossible sans l'aide du laboratoire .

Les méthodes de diagnostic biologique se répartissent :

- en méthodes directes : par hémocultures qui est le meilleur procédé de diagnostic précoce, et coproculture ;
- et en méthodes indirectes : par le séro-diagnostic de Widal, le séro-diagnostic qualitatif de Félix et la séro-diagnostic Vi .

A signaler la possibilité de perturbations de l'apparition des agglutinines provoquées par l'usage thérapeutique du chloramphénicol et de la cortisone.

La persistance d'un état fébrile chez un malade conduit presque systématiquement à demander un séro-diagnostic en vue de déceler une fièvre typhoïde ou paratyphoïde .

Dans les cas douteux, l'interprétation du séro-diagnostic qualitatif exige la répétition de l'examen à quelques jours d'intervalle et la constatation de l'élévation du taux d'agglutination pour affirmer le diagnostic .

TOXI-INFECTIONS ALIMENTAIRES DUES A DES SALMONELLA

Elles ont habituellement une évolution brusque avec signes gastro-intestinaux mais il existe aussi des formes de véritables fièvres prolongées pouvant parfois revêtir un aspect typhique .

Le diagnostic de ces formes ne peut être fait que par le laboratoire et essentiellement par la coproculture quand elle met en évidence le germe responsable .

III - LES SEPTICEMIES A CANDIDA ALBICANS, CERTAINES MYCOSES VISCERALES PRIMITIVES OU SECONDAIRES AUX THERAPEUTIQUES ANTIBIOTIQUES, peuvent provoquer un ensemble de signes généraux importants, avec température élevée .

Des métastases diverses sont possibles . Il faut soupçonner le diagnostic dans la septicémie quand aux autres manifestations générales s'associent des lésions caractéristiques des muqueuses .

L'infection mycosique peut revêtir un aspect typhoïde plus ou moins caracté-

ristique et dont l'évolution sera très prolongée parfois quand l'étiologie est méconnue ou la thérapeutique relativement inopérante .

La température peut revêtir de multiples aspects, elle peut être continue, en plateau avec quelques oscillations, ou au contraire irrégulière oscillante et d'allure anarachique .

Le diagnostic devient très difficile quand ces septicémies, infections ou surinfections mycosiques viscérales apparaissent au cours de traitement antibiotique, institué pour une autre affection fébrile .

Cette étiologie doit être évoquée devant une fièvre prolongée qui ne fait pas sa preuve . L'étiologie mycosique est affirmée par l'hémoculture et la recherche des champignons et des filaments mycéliens dans les diverses sécrétions et dans l'expectoration .

IV - SEPTICEMIES AVEC ENDOCARDITES

1) Endocardites bactériennes aigües

Elles réalisent le tableau d'une septicémie à marche rapide avec embolies infectantes . Il existe deux formes essentielles : la forme typhoïde et la forme pyohémique, celle-ci plus caractéristique . Parmi les formes cliniques, il existe une forme grippale comportant des courbatures fébriles avec température à 38° 39° .

Le diagnostic peut être très difficile au début, et souvent n'est fait que lors de l'apparition des signes cardiaques caractéristiques vers le 10ème 15ème jour et celle des embolies .

L'hémoculture seule peut auparavant affirmer le diagnostic .

2) Les endocardites d'OSLER

Le type ondulant est volontiers réalisé par l'hyperthermie oslerienne . Il peut, chez le même malade, alterner avec un autre mode d'hyperthermie .

Deux ordres de signes cliniques permettront de s'orienter vers ce diagnostic : l'existence d'une cardiopathie d'une part, l'existence de signes septicémiques d'autre part . En ce qui concerne la cardiopathie, il y a lieu de distinguer des cas faciles où le caractère organique, qu'il s'agisse d'une altération congénitale ou d'une atteinte rhumatismale, ne se discute pas, et des

cas plus complexes pour lesquels la confrontation de l'anamnèse, avec les signes cliniques, radiologiques et électrocardiographiques, ne parvient pas à une certitude d'organicité ou de non-organicité .

Il faut, dans ces cas, si certains des signes septicémiques sont présents, et si aucun autre diagnostic ne fait sa preuve, se comporter comme s'il s'agissait à coup sûr d'une cardiopathie organique .

Dans de telles éventualités, les vérifications anatomiques montrent parfois des lésions valvulaires dont l'intensité contraste avec leur faible expression clinique .

Quant aux signes septicémiques, hormis la splénomégalie, (commune au cours des diverses infections pour avoir une valeur étiologique), ils traduisent l'atteinte de l'endothélium vasculaire aux étages artériel et capillaire . Leur groupement est très évocateur du diagnostic de la maladie d'OSLER .

Il peut s'agir de tuméfactions inflammatoires et douloureuses des doigts à type de faux panaris, de pétéchies atteignant peau et muqueuses, d'hémorragies rétiniennes, d'hématuries microscopiques dont la mise en évidence nécessite le calcul du débit-minute des hématies, ou de manifestations plus sévères objectivant l'oblitération d'un gros tronc artériel ; thromboses cérébrale, rénale, splénique, mésentérique, pulmonaire ; ou thrombose des vaisseaux des membres .

La constatation de l'un de ces accidents au cours d'une fièvre ondulante doit faire discuter au premier chef une endocardite d'OSLER . Il est plus rare que l'attention soit attirée par une ectasie artérielle atteignant en particulier les membres ou l'encéphale et pouvant se traduire alors par une hémorragie méningée ou cérébrale .

Que le diagnostic de maladie d'OSLER paraisse évident cliniquement ou ne soit que soupçonné, il importe d'en chercher la confirmation par des hémocultures sur milieux aérobies et anaérobies lors des frissons, sans craindre de répéter cet examen 2 à 3 fois quotidiennement, ceci, avant toute administration d'antibiotiques . Au cas où de la pénicilline aurait été injectée dans les heures précédant l'hémoculture, celle-ci serait effectuée sur un milieu contenant de la pénicillinase .

L'obtention d'un germe dans l'une ou plusieurs de ces hémocultures, permettra

à la fois la confirmation du diagnostic et l'institution d'une thérapeutique antibiotique appropriée au germe responsable .

Ce n'est que lorsque de nombreuses hémocultures, faites dans les conditions indiquées, se seront montrées négatives, le tableau clinique étant suggestif d'une maladie d'OSLER, que l'on pourra parler de forme à hémocultures négatives . La richesse des manifestations rénales, l'existence d'une augmentation particulièrement nette des gammas globulines, la sévérité du pronostic ont permis d'individualiser ces formes et de leur assigner une place intermédiaire entre les endocardites bactériennes et les maladies du collagène à détermination cardio-vasculaires avec, comme sanction de cette situation, une double indication thérapeutique (antibiothérapie et corticothérapie) .

Toujours dans les formes à hémocultures négatives, il faut mentionner le cas particulier des endocardites "primitives" observées chez des sujets ayant souvent contracté le typhus plusieurs années auparavant, et où il apparait un souffle, en règle aortique, en cours d'évolution chez un sujet au coeur cliniquement sain antérieurement .

Mises à part les hémocultures, les recherches d'une hématurie et l'électrophorèse, les examens complémentaires ont peu d'intérêt dans le diagnostic de la maladie d'OSLER .

La numération globulaire et la formule sanguine montrent presque toujours une anémie, qui peut être intense ; en revanche, la leucocytose et le taux des polynucléaires sont très souvent normaux .

V - RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

Cette étiologie est à évoquer devant une fièvre prolongée paraissant inexpliquée .

Il existe des rapports étroits entre cette maladie et le streptocoque hémolytique . D'autre part, de nombreux auteurs rattachent le R.A.A. aux maladies du collagène ; ils expliquent les lésions par un mécanisme allergique .

Les formes fébriles du R.A.A. seraient assez fréquentes et entrent dans le cadre des formes cliniques atypiques .

Formes à "début anormal"

1) Formes frustes de la maladie : quelques arthralgies vagues

2) Formes infectieuses ou fébriles pures (fréquentes) .

Il en existe trois types (statistique sur 200 observations de R.A.A.

a - forme avec température élevée, en plateau, évoquant une F.T. (forme typhique : 5 cas sur 200 observations)

b - forme avec température peu élevée, prolongée, s'accompagnant d'anorexie et de perte de poids évoquant la tuberculose . Sur 85 observations, DEBRE et ses collaborateurs en rapportent 14 entrant dans ce groupe .

c - forme avec poussée thermique passagère, relativement fréquente . Formes septicémiques décrites aussi, évoluant avec des localisations viscérales multiples .

Il faut systématiquement penser à une maladie de BOUILLAUD devant une pyrexie que rien n'explique par ailleurs .

Eléments de diagnostic de ces formes atypiques de R.A.A.

Eléments cliniques { antécédents personnels ou familiaux ; angine initiale ; altération de l'état général, pâleur, sueurs ; signes cardiaques, cliniques ou électrocardiographiques

Eléments biologiques { vitesse de sédimentation, fibrinogène, électrophorèse ; recherche du streptocoque hémolytique dans la gorge ; dosage des antistreptolysines

Tous ces tests réunis ont une grande valeur . Dans 95 % de R.A.A. vrai, il y a au moins 1 ou 2 tests positifs .

Dans les formes anormales, il est fréquent que ces examens n'apportent pas la conviction . C'est alors que l'examen de la moëlle osseuse apparait capital : plasmocytose constante allant de 4 à 15 % . Elle s'accompagne de lymphocytose, d'une réaction réticulaire (supérieure à 3 %), d'une baisse de la série érythroblastique, d'une lignée granuleuse peu modifiée . L'absence de cette plasmocytose permet pratiquement d'éliminer le R.A.A.

Intérêt du glucidogramme pour le diagnostic des formes abarticulaires du R.A.A.

et pour la discrimination entre rhumatisme cardiaque évolutif et endocardite bactérienne subaigüe chez un cardiaque fébricitant .

VI - BRUCELLOSES (d'après HELLUY J.L., JANBON M., BERTRAND L. et HELNOTTE P. Revue Praticien 21 Janvier 1955)

Ces affections sont fréquemment responsables de fièvres prolongées surtout en milieu rural .

En pratique, le type fébrile ondulant évoque immédiatement le diagnostic de brucellose . Et pourtant, si ce mode fébrile est indiscutablement le plus représentatif de cette infection, il n'en est certainement pas le plus fréquent . Au cours des brucelloses s'observe, en effet, communément une fièvre intermittente irrégulière qui défie toute systématisation .

La bonne tolérance à une fièvre de longue durée et élevée, les sueurs très abondantes, les courbatures, une splénomégalie notable, une hépatomégalie modérée, une leucopénie avec lympho-monocytose relative sont les éléments dominants du tableau clinique joints à la notion de circonstances professionnelles particulières . Mais dans bien des cas, le diagnostic n'a pas cette simplicité . La contamination professionnelle ne peut être évoquée, il faut alors rechercher l'absorption de lait ou fromage frais de chèvre ou de brebis dans les semaines qui ont précédé l'éclosion de la première poussée fébrile . Il faut aussi s'enquérir d'un séjour récent dans des contrées de forte endémicité .

Quant à la fièvre sudoro-algique, il arrive fréquemment qu'elle s'impose à l'attention avec moins de force ; elle s'estompe alors pour laisser au premier plan du tableau clinique d'autres manifestations, parfois déroutantes pour qui n'est pas familiarisé avec cette pathologie .

Brucellose aigüe

Elle comprend les formes septicémiques, dont la plus classique mais non la plus fréquente est la fièvre ondulante sudoro-algique, caractérisée par une succession d'ondes fébriles séparées par de courtes périodes d'apyrexie, accompagnées de sueurs nocturnes abondantes, de douleurs plus ou moins vives, musculaires, articulaires, névralgiques, sans localisations viscérales, à part une hépatomégalie et splénomégalie modérées, et sans altération notable de l'état général .

Mais la fièvre n'affecte pas toujours le type ondulant ; elle peut être conti-

nue ou rémittente, avant que n'apparaissent les ondes septicémiques . L'évolution s'étale sur plusieurs mois . Dans certaines formes aigües, tous les signes de la F.T. se trouvent réunis : température en plateau avec ou sans dissociation du pouls . Le diagnostic est impossible sans le secours du laboratoire .

La maladie commence à bas bruit par des petits signes d'infection : "grippe" ou courbature fébrile de durée variable . Ces signes s'accusent à la période d'état où le syndrome infectieux devient important comportant une"fièvre sudoro-algique" plus ou moins associée à des manifestations viscérales variées .

I - Fièvre sudoro-algique

a) La fièvre

1 - Type de "fièvre ondulante"

Elle a été considérée comme le type normal de la maladie. Elle ne l'est plus en raison surtout de l'efficacité des antibiotiques .

Les ondes ont une durée variable de quelques jours à 4 semaines (habituellement 2 à 3 semaines) . Elles comportent une période d'oscillations ascendantes, suivie d'un plateau et d'une période d'oscillations descendantes en lysis . Les phases ascendantes et descendantes ont habituellement la même durée (3 à 12 j.) . La période de l'acmé a une durée plus courte, d'ordinaire 2 ou 3 j. parfois 1 à 5 jours .

Bien souvent, la durée des ondes fébriles va en s'amenuisant au fur et à mesure du développement de la maladie . Ce n'est pas une règle, et parfois même, le phénomène inverse peut s'observer . Enfin, les ondes peuvent se succéder, très irrégulières .

Les oscillations ont une amplitude variable, de 2° parfois, d'un degré souvent et quelquefois moindre encore .

Au moment de l'acmé, la température dépasse rarement 40° . L'intervalle entre deux ondes est variable : 2 à 3 jours parfois, il peut être de 2 à 3 semaines . Quant au nombre des récurrences fébriles, il est difficile à préciser ; quelquefois on peut observer 3 ou 4 ondes et parfois 5 à 10 . Ces longues évolutions ne s'observent pratiquement plus grâce à la thérapeutique moderne .

2 - Type de "fièvre continue"

Il n'est pas très fréquent, sauf à la période de début de la maladie et dans certaines infections aigües graves ou suraigües .

3 - Type de "fièvre rémittente irrégulière"

Ne répondant à aucune description, avec d'importantes dénivellations thermiques quotidiennes . C'est un type aujourd'hui fréquemment rencontré à l'état pur ; un tel type peut également s'observer dans l'intervalle de deux ondulations .

b) Les sueurs

Elles sont fréquentes et souvent abondantes, nocturnes et généralisées habituellement.

c) Les douleurs (signe majeur aussi)

On peut les observer dès la phase initiale, mais souvent elles sont tardives . Elles sont de siège varié : myalgies, arthralgies, ostéalgies, névralgies et douleurs cellulitiques.

Ces douleurs sont de caractère variable : fixes, durables et importantes, ou fugaces, mobiles et d'intensité moindre ; mais sans rapport avec la gravité de la maladie et l'intensité de la fièvre .

II - Signes viscéraux

Ils sont absents dans la forme fébrile ou au second plan du tableau clinique, pouvant passer inaperçus .

1 - splénomégalie modérée : constante
2 - hépatomégalie légère avec petits troubles digestifs
3 - diverses autres atteintes viscérales, non constantes
4 - signes sanguins : hémorragies légères, épistaxis, anémie légère à 4 millions, leucopénie 3.000 à 4.000 G.B. avec mononucléose 50 % et plus .
5 - polyadénopathie superficielle et augmentation de volume modérée des ganglions fermes .

Diagnostic biologique

On ne peut envisager le diagnostic biologique de brucellose que si cette éventualité est envisagée à la fois, par un soupçon clinique éveillé par la constatation

des symptomes cliniques de la maladie et par un soupçon épidémiologique créé par une ambiance qui en inspire la recherche : c'est la lère étape .

Ces soupçons sont renforcés par une réaction d'orientation qui constitue la 2ème étape, et transformés en certitude par une série de réactions plus précises et plus spécifiques : c'edt la 3ème et dernière étape .

lère étape : les soupçons cliniques et épidémiologiques

Un malade présente une fièvre irrégulière avec une courbe thermique accusant des rémissions ou même un type ondulant .

Les deux formes les plus répandues de la maladie sont :

a) une fièvre aigüe d'une durée limitée, suivie d'une guérison apparente
b) une maladie prolongée marquée par des périodes d'exacerbations .

A ce syndrome, viennent s'ajouter un ou plusieurs syndromes d'accompagnement . Le soupçon clinique de brucellose sera immédiat surtout si l'ambiance épidémiologique ou rurale renforce cette impression .

2ème étape : la réaction d'orientation

Elle sera demandée à l'hémogramme qui éliminera les maladies infectieuses à leucocytose en permettant de constater une anémie légère avec le plus souvent une leucopénie, avec ou sans mononucléose . Cette réaction renforce la suspicion .

3ème étape : les réactions de certitude

Elles seules permettent un diagnostic certain . Mais cette certitude n'est pas de même qualité pour toutes .

1) Isolement et identification des brucelloses : certitude absolue (in vitro-in vivo) (hémoculture - adénoculture)

2) Mise en évidence des anticorps spécifiques : certitude approchée . S.D. de WRIGHT (après 8ème au 10ème j. Taux minimum 1/80)

3) Mise en évidence de l'état allergique : certitude relative I.D.R. à la mélétine de BURNET : après le 12ème jour .

B - PARASITOSES

I - PALUDISME

Il est fréquemment responsable de fièvres prolongées pouvant poser des problèmes diagnostiques quelquefois difficiles même en zone d'endémie palustre . La difficulté est accrue par le fait qu'il y a souvent intrication d'une fièvre paludéenne avec une autre affection susceptible de déterminer les mêmes modalités fébriles telles que suppurations diverses, ou amibiases par exemple .

Dans sa forme habituelle, le paludisme évolue par accès passant par trois stades : de frissons, chaleur et sueurs avec une ascension thermique à 40° en une à deux heures et chute plus lente en 6 à 8 heures . Ils se renouvellent un jour sur deux ou trois selon la variété en cause .

Les antécédents coloniaux récents, la splénomégalie, la leucopénie modérée avec monocytose, et la présence du parasite dans le sang au moment des accès, font le diagnostic .

A) Fièvres paludéennes

On trouve dans la malaria, des fièvres en plateau, qu'il s'agisse d'invasion ou de réinoculation récente, et aussi des accès rémittents .

a - Paludisme d'invasion : peut se traduire par des types cliniques variables .

1) embarras gastrique fébrile : température à 38° 39°, algies généralisées, douleur épigastrique augmentée par les vomissements, anorexie . Température en plateau pendant 4 à 5 jours, puis diminution de l'hyperthermie ;

2) continue palustre à allure typhoïde : sujets réceptifs ;

3) forme d'invasion atténuée : fébricule léger avec malaises et phénomènes généraux peu intenses durant 2 à 4 jours .

b - Accès intermittents

1) fièvre quarte
2) tierce bénigne
3) " maligne
4) fièvre quotidienne : dans sa forme intermittente franche la fièvre quotidienne est due à l'intrication de deux tierces
5) accès isolés : parfois survenue longtemps après le rapatriement, qu'il y ait accès unique ou plusieurs accès répétés, ils modifient la courbe thermique de la maladie en cours et peuvent être la cause d'erreurs diverses .

c - Formes graves du paludisme aigu

Traduisent un paludisme d'invasion, et plus souvent une rechute ou une réinfection massive sur un terrain préparé . Aspect variable de la fièvre qui peut être rémittente, périodique de type tierce ou quotidien; d'autres fois fièvre continue avec quelques exacerbations . Parfois fièvre irrégulière . Pouls rapide, aspect général typhique, troubles fonctionnels nombreux ; examen physique normal .

L'évolution des malades non traités se fait : soit vers la défervescence le 12ème jour et la guérison, soit vers la transformation progressive en intermittente quotidienne, ou bien la maladie se poursuit inchangée : rémittente prolongée .

Formes cliniques

1) rémittente typhoïde : fièvre en plateau avec quelques oscillations, troubles digestifs et nerveux rappelant l'état typhoïde ;
2) rémittente bilieuse : fièvre rémittente associée à des signes généraux graves, des troubles nerveux et un ictère.
3) fièvres irrégulières

d - Manifestations du paludisme en pays d'endémie palustre

Types fébriles :

L'installation de la température est fréquente chez les paludéens chro-

niques . Avec le repos, la courbe descend souvent à la normale ou au-dessous ; mais la moindre activité provoque de minimes irrégularités qui échappent à toute analyse . Parfois se produit sans cause apparente une petite poussée fébrile de durée variable, qui peut persister pendant des semaines .

D'autres fois des épisodes intermittents plus ou moins graves viennent se greffer sur cette fébricule ; ailleurs ils apparaissent au cours d'un stade apyrétique ; ailleurs c'est une fièvre irrégulière ou continue qui viendra accidenter la courbe .

C'est à l'occasion de ces épisodes fébriles qu'il faudra tenter de mettre en évidence l'hématozoaire dans le sang périphérique ou dans la rate . La preuve du paludisme est souvent difficile à obtenir .

B) Diagnostic clinique des syndromes fébriles du paludisme

a - Paludisme d'invasion

Dans sa forme atténuée, souvent méconnue il faut faire le diagnostic différentiel avec l'angine, l'embarras gastrique fébrile .

Dans sa forme continue palustre, d'aspect typhoïde plus ou moins manifeste, le diagnostic différentiel sera fait d'avec celui des fièvres continues et rémittentes .

b - Accès intermittents

Le diagnostic est difficile dans les formes où la périodicité est troublée et que la courbe fébrile perd sa régularité et surtout dans les accès quotidiens (caractères des accès atténués, ou accès survenus à l'occasion d'une autre affection), ou bien parce que la Formule-numération montraient une leucocytose avec polynucléose ce qui a fait éliminer à tort le paludisme .

c - Fièvres continues rémittentes

Quand manque pour une raison quelconque, l'hématozoaire dans le sang, le diagnostic est d'autant plus difficile à faire avec de nombreuses autres affections .

d - Syndrome fébrile

A l'occasion d'une poussée fébrile de type variable, souvent l'hématozoaire est mis en évidence dans le sang .

C) Diagnostic de laboratoire

1 - Recherche des hématozoaires

2 - Séro-réaction
- réaction de déviation du complément
- cuti-réaction
- recherche du pigment dans le sang
- séro-floculation de Henry
- un certain nombre de réactions décelant les modifications des globulines

3 - Petits signes hématologiques
- leucocytes mélanifères
- mononucléose en dehors de l'accès .

II - LEPTOSPIROSES

Elles peuvent provoquer des fièvres prolongées où la courbe thermique a souvent une allure peu caractéristique .

On note cependant classiquement une recrudescence fébrile dans une première poussée, la fièvre dure environ une semaine, décroit en lysis, puis, après température normale pendant quelques jours, elle remonte à 39° par des oscillations ascendantes et disparait définitivement en 2 à 3 jours .

Dans la leptospirose ictéro-hémorragique, on peut s'orienter par l'anamnèse . Dans les formes fébriles pures où manque l'ictère, l'atteinte rénale et méningée patente, le laboratoire sera indispensable .

Il existe dans certaines formes fébriles pures, encore appelées formes myalgiques ou pseudo-grippales, un début brutal avec température à 39° 40° et malaise général . L'examen clinique soigneux permet de retrouver un ou plusieurs symptômes de la forme classique (injection conjonctivale, pharyngite, arthralgies et myalgies ou une courbature musculaire, azotémie discrète, urobilinurie) .

Il s'agit de formes où prédomine le syndrome infectieux qui ne sont pas au sens strict du terme, des leptospiroses fébriles pures .

Leur durée est de 7 jours environ, parfois plus prolongée ; l'asthénie est importante . Ces formes sont fréquentes et ont été décrites sous les termes de "formes pseudo-grippales", ou de "typho-spirochétoses" . Leur pronostic est bénin.

Il existe 2 observations, l'une de LEMIERE dans son article intitulé "les formes camouflées de la spirochétose ictérigène" ; et l'autre de DE SEZE et GUENIOT toutes deux méritant le terme "leptospiroses fébriles pures" .

Leur diagnostic est difficile, possible cependant par des facteurs d'ordre étiologique et des examens de laboratoire . On doit penser à la spitochétose en présence de "grippes d'été" surtout si on retrouve la notion de baignade .

Les examens biologiques révèlent : une hémoculture positive du 1er au 6ème jour de la maladie ; un séro-diagnostic positif après le 10ème à 15ème jour de l'évolution (recherche des agglutinines), ainsi qu'une leptospirurie à partir de la même date .

D'autre part, il existe une légère anémie, une leucocytose entre 10.000 et 20.000 éléments avec polynucléose neutrophile, et enfin un certain degré d'azotémie .

III - LE KALA-AZAR

Il Evolue sous le tableau d'une anémie fébrile splénique . C'est une fièvre qui dure depuis des mois, essentiellement irrégulière, anarchique, à plusieurs clochers quotidiens .

Si la température est prise matin et soir, on a l'impression qu'il s'agit d'une fièvre rémittente, oscillante ou bien à larges ondulations coupées de quelques rémissions .

Mais si on prend la température toutes les 2 heures, on voit que le caractère fondamental de cette courbe, est une anarchie qui défie toute systématisation . On enregistre 2, 3, 4 clochers thermiques dans la journée qui ne s'accompagnent pas de frissons .

Il arrive même que les malades ne soient pas incommodés par les mouvements thermiques . Quand on observe chez certains malades des périodes de rémission assez longues, simulant grossièrement le tracé ondulant d'une fièvre de Malte, il est rare que les rémissions soient rigoureusement apyrétiques .

La température reprend son cours inlassable durant des mois, n'obéissant ni à la quinine, ni aux antithermiques habituels, ni aux antibiotiques, tant que le traitement spécifique n'est pas commencé .

Cette fièvre s'accompagne :

- d'anémie avec coloration jaune-chamois de la peau (cette anémie va en s'accentuant) ,
- d'hépatomégalie et splénomégalie avec une rate volumineuse allant en augmentant de volume et présentant une encoche profonde au tiers inférieur du bord interne,
- de signes accessoires qui consistent en amaigrissement, et en troubles gastro-intestinaux .

Examens de laboratoire

Anémie profonde 2 M. à 2,5 M. de G.R.

Leucopénie avec granulopénie 2.000 à 4.000 G.B.

Déséquilibre considérable des protéines sériques, avec augmentation considérable des globulines et diminution importante des albumines . Seuls le Kala-Azar et la maladie de Kalhor donnent une modification si importante dans ce sens .

Le diagnostic de certitude est fourni par la découverte de l'agent pathogène (Leishmania Donovani) dans les organes hématopoïétiques .

Kala-Azar de l'enfant

Se décompose en trois phases :

1) 1ère phase :
De 3 à 4 semaines : fièvre variable, irrégulière, avec troubles de l'état général .

2) 2ème phase : anémie progressive et inquiétante
fièvre traînante et irrégulière
énorme splénomégalie avec hépatomégalie
adénopathies

3) 3ème phase ; température au-dessus de la normale, précipitation des accidents

IV - SPIROCHETOSES RECURRENTES

Elles peuvent être responsables de fièvres prolongées . Après une première poussée thermique de quelques jours et une apyrexie complète, de durée variable, survient une nouvelle ascension thermique, en général plus brève que la première .

Il en est ainsi dans :

1) Les spirochétoses récurrentes à tiques et à poux

Le première évolution fébrile débute brusquement, s'étale en plateau sur 5 à 7 jours et s'achève vite . Puis, après quelques jours sans fièvre, apparaît la reprise de forme semblable à la première poussée mais plus courte . Rarement, d'autres récurrences peuvent se produire à intervalles à peu près égaux .

Le diagnostic peut être difficile pendant la première phase pyrétique, les récurrences suivantes après des phases intercalaires, font en général poser le diagnostic . La durée de la maladie oscille entre deux semaines et deux mois .

Dans les formes typiques, l'ensemble symptomatique est souvent évocateur : début brutal avec pouls rapide et température à 40°, absence de tuphos, arthralgies, algies généralisées constantes, céphalée frontale intense, troubles digestifs avec "langue soufrée" humide et hépato-splénomégalie, conjonctives injectées, subictériques, amaigrissement rapide, troubles méningés légers . Chute de la température le 7ème jour avec torpeur, abattement .

Pendant la phase intercalaire apyrétique de 7 jours environ, tous les signes presque, ont disparu, et on croit le malade guéri . Puis, la récurrence se produit avec les mêmes signes que lors du premier accès fébrile, mais elle est plus courte, ne durant que 3 à 5 jours en moyenne .

L'examen direct du sang en période fébrile montrera les spirochètes . Dans la fièvre récurrente cosmopolite il n'y a qu'une récurrence . Dans les autres fièvres récurrentes, plusieurs récurrences sont possibles .

Le diagnostic est difficile quand il y a des anomalies portant sur les accès fébriles (durée, aspect) sur les récurrences et les phases intercalaires .

La courbe thermique si caractéristique dans les formes typiques, peut dans les variétés cliniques, affecter un type continu, rémittent, intermittent, d'allure anarchique .

Le diagnostic est difficile aussi quand il y a prédominance d'un groupe de symptomes : "formes camouflées", et dans les formes associées à d'autres affections fébriles .

Le diagnostic clinique est basé surtout dans les formes atypiques sur les céphalées intenses, les douleurs épigastriques et articulaires, (aux genoux surtout) ; et sur la langue"soufrée" .

Diagnostic de laboratoire

Dans le sang:- anémie profonde 2.500.000 de G.R. - V.G. normale
- leucocytose : 15.000 à 25.000 G.B. (augmentation des polynucléaires basophiles et des formes de transition, hypo-éosinophilie) . Pendant les périodes d'apyrexie : mononucléose (grands mononucléaires)
- présence de spirochètes dans le sang pendant la période fébrile
- réaction d'agglutination de Löwenthal .

2) Sodoku

Dans le Sodoku, autre spirochétose, l'aspect thermique peut être très analogue : les accès se renouvellent une ou deux fois par semaine, durant 2 à 5 jours . Ils peuvent se répéter ainsi pendant des mois .

La notion de morsure de rat, les signes locaux sont essentiels au diagnostic . La recherche de l'agent pathogène se fera au niveau de la plaie, des adénopathies satellites, du sang par examen direct et inoculation au cobaye .

Le diagnostic est difficile dans certainesformes cliniques, spécialement celles où prédominent la fièvre et les symptomes généraux et où la tuméfaction inflammatoire due à la morsure est très atténuée ou a disparu rapidement ; et dans les cas(rares) où il n'y a pas eu morsure de rat.

Quelquefois le caractère intermittent de la courbe n'est pas très marqué et on a signalé des fièvres rémitto-intermittentes et même des fièvres continues, prolongées et traînantes .

Le diagnostic de certitude est bactériologique :
- examen direct par recherche du spirille dans le sang
- étude du sérum de convalescent : permettant un diagnostic rétrospectif par la mise en évidence de ses propriétés spirillolytiques .

V - PLUS RAREMENT, CERTAINES PARASITOSES DEVRONT ETRE DISCUTEES A L'ORIGINE D'UNE FIEVRE PROLONGEE SEMBLANT INEXPLIQUEE

1) Distomatose hépatique

Pendant sa période initiale intra-hépatique, elle peut être cause d'une fièvre prolongée . Le diagnostic s'appuira sur un antécédent d'ingestion de cresson sauvage, une éosinophilie croissante, une hépatomégalie douloureuse . A ce stade évolutif, il est souvent difficile de trouver les oeufs du parasite dans les selles ou le liquide du tubage duodénal .

Même lorsque l'I.D.R. à l'antigène distomien est négative, il y a lieu, devant ce tableau clinique, de faire un traitement d'épreuve à l'émétine .

2) Amibiases hépatiques

Elles réalisent des formes autochtones et se rencontrent chez des amibiens non évidents le plus souvent . Elles déterminent des troubles atypiques et ont une évolution prolongée en dehors de la thérapeutique spécifique.

Elles débutent le plus souvent par des signes pleuro-pulmonaires, digestifs, généraux d'évolution prolongée ; puis le tableau se complète .

Il existe des formes fébriles associées à des troubles digestifs plus ou moins banaux et à de l'amaigrissement . La fièvre peut revêtir tous les aspects mais elle est le plus souvent irrégulière;on voit sur la courbe thermique des périodes fébriles séparées par des phases d'apyrexie plus ou moins complète .

La F.N. montre une polynucléose avec disparition de l'éosinophilie . Le diagnostic est basé sur la recherche des parasites dans les selles, la rectoscopie et le traitement d'épreuve à l'émétine (qui constitue le test de diagnostic le plus fidèle).

ABLARD G. et LARCAN A. dans une communication faite le 10 Mars 1954 à la Société Médicale de Nancy, relatent deux observations d'hépatites amibiennes pseudo-septicémiques . La première, uniquement fébrile, ayant résisté à tous les antibiotiques n'a finalement cédé qu'à l'émétine .

Les auteurs signalent la part de l'hépatite amibienne dans le diagnostic difficile des fièvres continues . Ils soulignent à l'aide d'une deuxième observation où les critères hématologiques faisaient défaut, le peu de valeur

des examens de laboratoire (examens de selles négatifs et modifications souvent peu marquées de la numération -formule sanguine) . Ils insistent sur les erreurs de diagnostic possibles et n'admettent comme éléments de diagnostic que l'anamnèse, la ponction hépatique si la clinique l'exige, les modifications scopiques et graphiques de l'hémi-diaphragme droit, le traitement d'épreuve enfin .

Ils ont remarqué la recrudescence ou l'apparition des symptômes fonctionnels et des signes physiques sous l'influence du traitement (réactivation clinique) .

3) Lambliase intestinale

Elle peut revêtir, surtout chez l'adulte, des formes fébriles . La température oscille autour de 38°, l'état général reste bon, l'examen clinique ne révèle rien d'autre que de très vagues douleurs abdominales, inconstantes . L'examen de laboratoire ne montre ni anémie, ni leucocytose, ni bien souvent d'éosinophilie et la V.S. est normale .

L'examen systématique mettant en évidence la présence de giardias dans les selles permettra de faire le diagnostic . L'efficacité thérapeutique et la disparition de la fièvre, rapide, peuvent être considérées comme un second test diagnostique .

4) Ascaridiose

Il existe des fièvres prolongées dues à l'ascaridiose . Chauffard a décrit une forme typhoïde avec fièvre élevée, continue et manifestations générales graves .

Le diagnostic de ces formes est difficile ; il repose sur l'éosinophilie sanguine au-dessus de 8 à 10 % et surtout sur la découverte d'oeufs d'ascaris qui nécessitera des recherches répétées ; elle n'est d'ailleurs positive qu'après 2 mois d'infestation larvaire .

L'exploration radiologique de l'intestin grêle peut contribuer au diagnostic en montrant des images d'ascaris .

5) Toxoplasmose acquise

Elle peut dans certaines de ses formes cliniques se manifester par un syndrome pseudo-grippal avec fièvre à 39° 40° pendant quelques jours, accompagnée

d'algies et d'asthénie .

Ce mode de début est fréquemment suivi d'un état sub-fébrile plus ou moins durable . Ces états fébriles sont en général accompagnés de mononucléose sanguine .

Il faut faire un examen systématique pour trouver quelques ganglions isolés d'apparence banale .

Le diagnostic biologique est possible à la période initiale grâce à :

- l'épreuve de lyse (Dye-test de Feldmann) qui n'est cependant pas spécifique . Il faut faire 2 prélèvements, le premier au début de la maladie, le 2ème, 2 à 3 semaines après, pour déceler une augmentation des anticorps qui doit au moins, passer du simple au quadruple ;
- la réaction de fixation du complément basée sur les mêmes principes ;
- il peut aussi être fait par la recherche du parasite dans divers prélèvements à l'examen direct et après inoculation .

C - VIROSES

Quelques viroses sont parfois responsables d'une fièvre prolongée . Ce sont des étiologies rares mieux connues actuellement grâce aux méthodes de diagnostic biologique acquises dans le domaine des viroses .

I - LYMPHORETICULOSE BENIGNE D'INOCULATION

Le diagnostic est relativement facile dans les formes classiques et complètes qui se manifestent par une adénite subaigüe sensible, de localisation variable évoluant vers la suppuration et la fistulisation associée à une fièvre à 38° 39°, durant 8 à 15 jours .

Par contre, le problème devient beaucoup plus difficile devant certaines formes fébriles prolongées pendant plusieurs semaines parfois et où l'épisode local initial atténué, peut avoir disparu, être passé inaperçu ou être oublié .

Le diagnostic biologique est basé sur la réaction de déviation du complément, mais elle est tardive et sur l'I.D.R.

II - RICKETTSIOSES

Certaines formes bénignes ou mineures peuvent provoquer un état fébrile prolongé de diagnostic difficile par suite de l'absence d'exanthème et de l'existence de manifestations générales banales .

La Q. Fever, variété des rickettsioses peut provoquer des fièvres prolongées et peut revêtir des formes typhoïdes, sans atteinte pulmonaire dont le début est brusque avec frissons, céphalées, fièvre à 39° 40° . Cette fièvre persiste, continue, avec des rémissions matinales pendant 1 à 3 semaines, accompagnéd d'abattement, de céphalées, d'algies diffuses ; puis elle descend en lysis . Les rechutes

fébriles sont assez fréquentes .

Le diagnostic biologique dans les rickettsioses est primordial ; il repose sur :

- l'isolement du germe
- des séro-réactions
  - I.D.R.
  - réaction de WEILL et FELIX (de très grande valeur, quoique non spécifique , réaction de groupe)
  - l'hémo-diagnostic
  - séro-agglutination
  - recherche des anticorps neutralisants
  - réaction de déviation du complément

ces trois dernières réactions étant spécifiques .

III - HEPATITES A VIRUS

Il existe des formes fébriles prolongées avec début pseudo-grippal comportant un syndrome infectieux, le plus souvent modéré avec fièvre à 38° - 38°5, associée à de l'asthénie, et à des troubles digestifs d'allure variable . Il existe par ailleurs, une hépatomégalie plus ou moins importante .

Le diagnostic doit s'appuyer sur la clinique et sur les recherches non spécifiques telles que numération sanguine avec formule leucocytaire et les tests hépatiques et sur l'existence d'une note digestive fonctionnelle plus ou moins accentuée .

Auparavant, seule la biopsie du foie pouvait diagnostiquer la maladie ; ce moyen n'étant pas toujours réalisable ou opportun, on émettait un diagnostic de probabilité grâce à un contexte épidémiologique . Les examens biochimiques sont plus souvent normaux ou à peine modifiés : hyperbilirubinémie légère et transitoire, parfois positivité partielle des épreuves de viscosité colloïdale du sérum .

Pourtant cette forme d'hépatite estimée 2 à 3 fois plus fréquente que la forme ictérique présente une grande importance épidémiologique car les cas non diagnostiqués, sont une source constante de contagion .

DE RITIS, COLPORTI et GIUSTI ont publié une épreuve qui permet de diagnostiquer les hépatites à virus et de les différencier des autres manifestations hépatiques : c'est la détermination de l'activité des transaminases sériques . Dans les

hépatites à virus, même anictériques ; l'atteinte parenchymateuse produisant la nécrose hépatique est à la base d'une augmentation massive de ces enzymes . Le dosage de celles-ci peut servir à leur diagnostic .

IV - ADENOLYMPHOIDITE AIGUE BENIGNE OU MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

Cette maladie occupe une place importante en pathologie infectieuse et sanguine ; elle se traduit par de la fièvre et des adénopathies . Elle atteint surtout les adultes jeunes .

Le début est rapide mais progressif dans la forme habituelle, se faisant par un syndrome infectieux . La période préganglionnaire est en moyenne de 1 à 2 jours .

A la période d'état, le tableau est caractéristique avec fièvre élevée à 39° 40°, d'allure variable, adénopathies dans la région cervicale . Ce tableau associe une polyadénopathie fébrile accompagnée fréquemment d'angine et de splénomégalie ; diverses manifestations viscérales sont possibles .

Les formes fébriles peuvent être dues à une période d'invasion prolongée d'une forme habituelle avec état typhoïde . Les formes fébriles pures comportent une température élevée et des myalgies . La fièvre peut revêtir divers types : élevée en plateau à 40°, rémittente, irrégulière, d'aspect ondulant . Dans d'autres cas, elle est peu importante à 38° .

Cette fièvre prolongée peut durer plusieurs semaines et même plusieurs mois, posant un diagnostic difficile, qui n'est pas toujours résolu par les examens de laboratoire .

Diagnostic biologique

- Examen hématologique :

Il révèle une leucocytose modérée : 15.000 à 20.000 éléments avec forte mononucléose, 60 à 80 % et neutropénie . Ces signes apparaissent dans la première semaine de la maladie en général puis décroissent lentement en persistant longtemps .

Absence d'anémie .

- Séro-diagnostic : Réaction de PAUL et BUNNELL

Elle est à peu près constamment positive au cours de l'affection . Les modi-

fications sériques sont positives dès la fin de la première semaine et persistent fort longtemps, plusieurs semaines et souvent plusieurs mois .

Par ailleurs, cette réaction quoique assez spécifique peut être quelquefois en défaut .

Ponction-biopsie du foie

D'après F. BINAZET, R. SOHIER et R. FONTANGES l'image histologique serait assez caractéristique aussi bien dans les formes typiques que dans les formes cliniques atypiques dont les formes fébriles prolongées .

Elles montreraient des lésions mésenchymateuses et des lésions parenchymateuses minimes ou nulles .

D - RETICULITES DIFFUSES INFECTIEUSES

I - RETICULITES DIFFUSES INFECTIEUSES D'ORIGINE VIRALE

J. CHAPTAL, P. CAZAL, R. JEAN, Cl. CAMPO, R. LOUBATIERE et H. BONNET ont décrit ce syndrome d'après l'observation de 18 cas superposables de syndromes hépato-splénomégaliques avec adénomégalie, anémie et fièvre, observés chez des enfants de 8 mois à 11 ans .

Les auteurs ont fait une synthèse clinique, anatomique et biologique de ces réticulopathies transitoires auxquelles ils pensent pouvoir attribuer une étiologie virale .

Le tableau clinique est trop polymorphe et ne peut prétendre à être spécifique à lui tout seul . Les données fournies par l'étude hématologique , le myélogramme et l'étude cyto-histologique des divers organes cliniquement hyperplasiés ou riches en éléments réticulo-histiocytaires, pouvaient affirmer la réticulite bénigne .

L'étude étiologique éliminant les réticulites infectieuses et parasitaires suspectées d'abord et cherchant à prouvet pcsitivement l'origine virale permet d'encadrer l'affection dans une nosologie complète et précise .

Habituellement, il y a association de manifestations spléniques, hépatiques et ganglionnaires .

Le début est souvent fébrile : la fièvre d'intensité moyenne est irrégulière, capricieuse, tenace pendant plusieurs semaines . Elle peut s'accompagner d'asthénie et d'anémie . Les antibiotiques semblent sans effet sur cette pyrexie qui rappelle celle du Kala-Azar, affection qui est suspectée devant les formes habituelles.

Lorsque le tableau clinique viscéral s'est complété, cette fièvre irrégulière

persiste encore mais associée alors à un état général altéré et à une pâleur importante .

Il existe une hépatomégalie importante, une splénomégalie constante et volumineuse, des adénomégalies généralisées symétriques, prédominant à l'aine .

Des signes cliniques atypiques ou d'autres localisations peuvent abâtardir ce tableau et rendre le diagnostic plus difficile .

Il existe en particulier des formes symptomatiques dont les formes d'aspect purement infectieux et les formes fébriles pures de reconnaissance malaisée .

L'évolution de la maladie spontanément favorable a une durée de 2 à 6 mois en moyenne .

Le diagnostic se fonde sur les données des examens complémentaires .

Hématologie :

- anémie constante
- numération leucocytaire variable
- lymphocytose constante, marquée

Myélogramme :

- lymphocytes en grand nombre

Etude biologique :

- protidémie globale du sérum sanguin constamment élevée

Etude anatomique des organes hyperplasiés

Elle confirme l'atteinte prédominante du système réticulo-endothélial .

II - HISTOPLASMOSE

Cette mycose est due à l'envahissement du tissu réticulo-endothémial par la forme levure du champignon "histoplasma capsulatum" .

Les formes graves généralisées réalisent une hyperplasie du système réticulo-endothélial avec hépato-splénomégalie, fièvre élevée sans caractère précis et parfois polymacroadénopathies, troubles digestifs, lésions pulmonaires, lésions cutanées .

Le laboratoire montre une anémie avec leucopénie et présence de parasites lévuriformes dans les cellules atteintes .

L'évolution de ces formes peut s'étendre sur des mois ou des années avec des poussées de durée variable .

Parfois, il y a des formes cliniques où l'hyperpyrexie est le symptôme dominant rarement isolé, le plus souvent accompagné de troubles polymorphes, d'apparence banale . Le diagnostic ne peut être fondé que sur les données anatomo-pathologiques et le laboratoire .

La recherche du parasite est le seul test indiscutable permettant un diagnostic précis quand elle met le champignon en évidence soit par l'examen direct, soit après la culture .

L'adénogramme : la culture de ganglions ou du liquide de sécrétion permet aussi un diagnostic formel . L'I.D.R. (tests à l'histoplasmine) et le séro-diagnostic sont d'une aide appréciable mais de valeur relative dans le diagnostic .

E - TUBERCULOSE

La tuberculose dans n'importe laquelle de ses localisations peut emprunter l'aspect d'une fièvre prolongée de type variable, plus souvent rémittent et ondulant .

La latence de certaines de ses localisations et les difficultés suscitées par leur découverte doivent inciter à leur recherche systématique et méthodique lorsque la nature tuberculeuse d'une hyperthermie est fortement suspectée .

De nombreux facteurs peuvent orienter cette suspicion et en être à l'origine . L'étude des antécédents personnels, familiaux, la date et les circonstances d'apparition des troubles sont utiles dans l'orientation diagnostique . Ces antécédents pathologiques font souvent totalement défaut .

Un certain nombre de données cliniques peut aussi faire suspecter l'étiologie bacillaire : le caractère relativement bien toléré de l'hyperthermie, la persistance de l'activité normale contrastant avec l'amaigrissement progressif, l'humidité de la langue .

Il en est de même pour certaines données complémentaires : la posivité des réactions tuberculiniques, de grande valeur chez l'enfant, ne constituera un argument chez l'adulte que si elle est très marquée . La numération et formule leucocytaire peuvent être normales ou comporter une hyperleucocytose avec polynucléose .

1 - LOCALISATIONS PULMONAIRES ET TYPHO-BACILLOSE

La tuberculose pulmonaire évolutive se traduit généralement par une "fièvre hectique", mais sa reconnaissance à ces stades ne pose pas de problème diagnostique .

Beaucoup plus délicats sont les cas où plusieurs clichés successifs ne montrent aucune image pathologique et où l'examen clinique aidé des examens de labo-

ratoire sont entièrement négatifs .

Certaines localisations pulmonaires seront de reconnaissance difficile, nécessitant des examens radiologiques répétés sous des incidences variées et des tomographies pour mettre en évidence un foyer discret ou situé dans une région peu accessible à l'investigation radiologique .

De même une miliaire discrète peut être difficile à reconnaître .

2 - LOCALISATIONS SEREUSES

Certaines pleurésies ont une évolution particulièrement déroutante, caractérisée par une fièvre irrégulière durant de longues semaines avant l'apparition de l'épanchement . Pendant cette période, aucun signe clinique ou radiologique ne peut mettre sur la voie .

La même éventualité peut se rencontrer dans certaines péritonites bacillaires .

3 - TUBERCULOSE INTESTINALE

Elle peut fort bien ne se manifester par aucun signe fonctionnel digestif et donner une fièvre irrégulière persistante surtout dans les formes non ulcératives avec adénopathies mésentériques .

En général, la maladie ne donne pas de signes cliniques caractéristiques, et quand seule l'hyperpyrexie prolongée résume toute la symptomatologie, le diagnostic peut être ardu . Si une petite note fonctionnelle digestive attire l'attention sur le gros intestin et fait pratiquer un examen radiologique, c'est celui-ci qui va ouvrir dans ce cas la discussion étiologique .

Quand manquent les données radiologiques et celles fournies par une enquête minutieuse dans la recherche d'un autre foyer tuberculeux, le clinicien n'a plus à sa disposition pour affirmer l'étiologie bacillaire que la laparatomie exploratrice ou le traitement anti-tuberculeux d'épreuve .

4 - LOCALISATIONS DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR

Certaines spondylites et arthrites bacillaires sont absolument latentes et peuvent ne se manifester que par une fièvre prolongée d'allure inexpliquée .

Elles peuvent nécessiter un examen soigneux et la recherche systématique d'un

point douloureux osseux localisé ou de la perte de souplesse d'un segment rachidien .

Les tomographies osseuses centrées sur la zone suspecte sont ici d'une particulière utilité dans la mise en évidence de lésions minimes ou latentes autrement .

5 - TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE

On procèdera à un examen attentif des aires ganglionnaires, à la recherche d'une adénopathie dont la nature tuberculeuse pourra être affirmée par la mise en évidence du B.K. et la présence de lésions histologiques spécifiques .

Il existe une lymphadénie tuberculeuse généralisée, qui peut se traduire par une fièvre au long cours qui précède l'apparition des adénopathies . Quelquefois, celles-ci seront profondes, médiastinales ou abdominales et de diagnostic difficile .

6 - TUBERCULOSE DES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

L'existence d'une splénomégalie d'importance variable et de diverses manifestations hématologiques variées, associées à une fièvre prolongée, peut relever d'une étiologie bacillaire .

Il existe des cas de tuberculose granulique évoluant sous l'aspect d'un état fébrile avec apparition secondaire d'altération sanguines évoquant une hémopathie aigüe .

Au cours d'une première période plus ou moins longue (plusieurs semaines ou mois), on constate fatigue, pâleur, fébricule vespéral .

La seconde période plus brève comporte tous les symptômes d'hémopathie aigüe . Elle est marquée d'une fièvre élevée et s'accompagne d'une rapide cachexie, évoquant une leucose aigüe le plus souvent .

Les examens révèlent une anémie à 3 M. et une leucocytose variable .

Le diagnostic, très difficile, est rarement fait . L'autopsie révèle la présence de granulations du type exsudatif, constituées d'une flaque de caséum, sans aucune réaction giganto-épithélioïde .

Une fièvre élevée, prolongée avec altération rapide et grave de l'état général, associée à une pancytopénie avec tableau d'insuffisance médullaire peuvent

relever d'une tuberculose aigüe latente touchant d'une façon prédominante les organes hématopoïétiques, la moëlle osseuse et la rate en particulier .

Toutes les fois que la tuberculose est soupçonnée, il faut chercher à en faire la preuve par la ponction splénique ou médullaire, par la ponction-biopsie du foie, et l'identification du B.K. dans le produit retiré, cultivé en milieu de Löwenstein ou inoculé à l'animal .

En cas de doute, et si la certitude ne peut être acquise, il est légitime d'entreprendre un traitement spécifique anti-tuberculeux . Ce traitement aura parfois une certaine valeur diagnostique par son influence sur l'état général et la température .

Certaines formes subaigües de la tuberculose splénique sont caractérisées par une fièvre irrégulière, un amaigrissement progressif et une importante splénomégalie .

Le plus souvent ces formes sont graves ; une tuberculose hépatique ou péritonéale parfois, s'associent à la tuberculose splénique . Le tableau est celui d'une hépato-splénomégalie fébrile, d'une péritonite tuberculeuse avec splénomégalie .

L'anémie reste modérée, la leucocytose est habituelle .

Le diagnostic est difficile ; l'examen radiologique de la région splénique peut montrer un signe précieux : l'existence de calcifications, que l'on ne retrouve ailleurs que dans le kyste hydatique .

La ponction de la rate a un intérêt lorsqu'elle est faite dans une zone pathologique avec lésions caractéristiques . La ponction-biopsie du foie peut rendre de réels services car le foie est généralement atteint par le processus tuberculeux à un degré plus ou moins marqué .

Bien souvent, seuls la splénectomie ou l'examen histologique donneront les preuves de la tuberculose .

7 - TUBERCULOSE MILIAIRE AUTONOME DU FOIE

La ponction-biopsie a permis à JANBON et BERTRAND de décrire une tuberculose miliaire du foie isolée et d'apparence primitive .

Le tableau clinique de leurs malades associait une fièvre prolongée à une

hépatomégalie non douloureuse ; il n'y avait ni grosse rate, ni manifestation intestinale ; et la radiographie du thorax ne décelait pas d'image miliaire .

C'est la ponction qui révéla la présence de nombreux follicules tuberculeux à divers stades évolutifs .

Les auteurs admettent la probabilité d'une origine portogène à partir d'une tuberculose ganglio-mésentérique latente . Il faut souligner l'intérêt pratique de ces faits, les malades ayant guéri par un traitement prolongé à la streptomycine .

8 - LOCALISATIONS URINAIRES ET RENALES

L'existence de signes de cystite, fussent-ils discrets doivent conduire à une urographie intra-veineuse, qui pourra montrer des lésions tuberculeuses des voies excrétrices, et à un examen microbiologique des urines .

Quand l'étiologie bacillaire d'une fièvre prolongée est suspectée il faut même demander systématiquement des urographies qui pourront parfois révéler des lésions radiologiques de tuberculose rénale .

9 - A COTE DE CES EVENTUALITES

Il faut mentionner les cas encore plus difficiles représentés par les pyrexies tuberculeuses parfaitement isolées, évoluant pendant des semaines et des mois avant l'apparition d'une localisation séreuse ou autre qui signera l'étiologie bacillaire .

C'est dans ces cas, qu'une épreuve de traitement par l'acide para-amino- salicylique et l'isoniazide plutôt que la streptomycine trop peu spécifique, pourra constituer un argument diagnostique de valeur .

F - SUPPURATIONS PROFONDES LATENTES

Elles sont fréquemment à l'origine de fièvres prolongées semblant inexpliquées et peuvent être de diagnostic malaisé.

Il existe certaines suppurations profondes latentes ou bâtardes, à expression locale, atténuée et estompée à l'origine de fièvres prolongées, qui ne se révèleront par des signes évidents qu'après plusieurs semaines ou mois d'évolution.

Ce type d'étiologie sera soupçonné s'il existe une forte hyper-leucccytose avec polynucléose progressivement croissante.

Il est par contre, d'autres formes qui peuvent être attribuées en grande partie aux thérapeutiques actuelles. Un grand nombre de ces pyrexies prolongées sont dues à la stérilisation incomplète du foyer infectieux responsable et à l'accentuation de sa latence.

Il existe des suppurations se traduisant par un état typhoïde ou par un état fébrile qui auront plus ou moins rapidement attiré l'attention par la suite et fait poser le diagnostic. Dans ces formes une thérapeutique antibiotique malencontreuse instituée avant le diagnostic peut rendre celui-ci impossible en modifiant la symptomatologie et l'évolution de l'affection.

Il y a en effet modification des signes physiques avec disparition des douleurs, de la contracture ; modification des signes généraux avec disparition de la fièvre (apyrexie incomplète et momentanée le plus souvent) et de sa forme oscillante. Il existe aussi une modification des signes biologiques avec disparition de la polynucléose sanguine et apparition d'éosinophilie non expliquée.

La cortisone instituée dans les mêmes conditions est responsable parfois des mêmes méfaits.

Il existe de nombreux foyers responsables d'éventuelles suppurations latentes.

Leur recherche doit être systématique et approfondie quand on suspecte ce type d'étiologies dans la production d'une fièvre prolongée paraissant inexpliquée .

1 - Le cavum et ses annexes, la gorge, l'oreille et l'antre sont responsables de fièvres prolongées surtout chez le sujet jeune, le nourrisson spécialement .

La fièvre affecte les types les plus divers ; on observe le plus souvent un état subfébrile prolongé ou des fièvres brusques, élevées, récidivantes mais peu durables .

L'examen de ces régions sera soigneux et comprendra les prélèvements nécessaires . Diverses radiographies et investigations instrumentales ainsi que l'avis d'un spécialiste seront parfois indispensables .

2 - La denture est plus souvent responsable chez l'adulte de fièvres prolongées que les causes précédentes .

Un abcès de l'apex dentaire, certaines dents de sagesse et certains abcès évoluant sous des couronnes peuvent être incriminés .

Un examen soigneux de la denture, des gencives et du sillon gingivo-jugal sera indispensable pour le dépistage de ces causes . Il arrive fréquemment que cet examen soit insuffisant et doive demander l'aide des radiographies des maxillaires et l'examen par un stomatologiste .

3 - Abcès subaigu

Depuis l'emploi des antibiotiques, on rencontre une fréquence toute particulière d'abcès de forme subaigüe ou refroidie de diagnostic et de traitement difficile, d'évolution lente, torpide .

Ces abcès subaigus peuvent être primitifs ou secondaires, les signes fonctionnels et généraux sont beaucoup moins francs que dans les accès chauds proprement dits : température discrètement oscillante, polynucléose .

La difficulté est de rechercher et de déceler l'abcès que l'on soupçonne . Devant certaines maladies fébriles, durables, il faut s'efforcer de dépister l'existence d'une collection suppurée subaigüe à peine apparente, palper les zones d'injections médicales ou les régions qui ont été antérieurement le siège d'une intervention ou d'une affection chirurgicale quelconque.

4- Suppurations intra-thoraciques

Elles sont rarement de diagnostic difficile, celui-ci étant possible assez

tôt par un examen radiologique complet et détaillé . Certaines pleurésies, enkystées, en particulier médiastinales et diaphragmatiques peuvent être à l'origine de quelques difficultés diagnostiques .

5 - Abcès du foie

Certains abcès à développement postérieur et supérieur se trouvant sous les côtes sont de reconnaissance malaisée . Il y a peu de douleurs spontanées, l'hépatomégalie n'est pas franche et il n'existe pas de réactions de la base droite .

La palpation minutieuse des derniers espaces intercostaux permet de retrouver une douleur exquise à la pression et met en évidence la contracture des intercostaux . A la radioscopie on note la diminution d'incursion de la coupole diaphragmatique droite .

Formes anatomo-cliniques des abcédations hépatiques
(d'après CACHIN M. Revue Praticien, 1er sept. 1956)

1) Micro-abcès diffus

Il existe des abcès multiples dans ces formes d'origine digestive, intestinale le plus souvent, secondaires à une appendicite suppurée, un cancer colique ou sigmoïdien surinfecté, une recto-colite surinfectée, une périgastrite . Les germes gagnent le foie par voie veineuse portale, le plus souvent par l'intermédiaire d'une pyléphlébite suppurée . La fièvre est variable . Le diagnostic est difficile .

L'hémoculture est d'ordinaire positive, isolant des germes divers : anaérobies, colibacilles, streptocoques .

On dispose de peu de moyens pour localiser la suppuration . La splénoportographie parait posséder dans ces cas une grande valeur, permettant soit de déceler des lésions du tronc portal, soit même de localiser un abcès suffisamment volumineux .

2) Grands abcès uniques centraux

A coté des formes typiques de reconnaissance assez aisée grâce à leur symptomatologie locale et générale expressives, il existe de nombreuses formes atypiques qui nous interressent plus dans le cadre de ce travail par suite des difficultés diagnostiques qu'elles peuvent susciter .

Ces formes seraient actuellement d'une grande fréquence, et empruntent plusieurs modalités évolutives .

Il existe ainsi des formes pseudo-septicémiques revêtant l'allure d'une infection grave avec fièvre élevée, au long cours, l'hépatomégalie modérée ou masquée par le météorisme, étant méconnue .

Il existe aussi des formes larvées, cachectisantes avec fièvre discrète à 37°5 - 38°5 .

On a décrit enfin, des abcès chroniques latents, cette dernière forme étant beaucoup moins fréquente que les deux précédentes .

Examens complémentaires

- La formule-numération sanguine possède une importante valeur d'orientation quand elle révèle une hyperleucocytose élevée avec polynucléose ; mais souvent la leucocytose est discrète ou absente .
- La V.S. a un intérêt pour distinguer une abcédation constituée d'une hépatite simple et pour suivre l'évolution .
- Les épreuves d'exploration hépatique sont d'un intérêt mineur ; elles montrent de façon inconstante des perturbations modérées et dissociées .
- L'examen radiologique est d'une importance capitale pour le diagnostic (clichés de face et de profil de la région hépatique) . Le signe le plus fidèle est l'ascension de la coupole diaphragmatique droite (50 % des cas) ; à la scopie, on note une hypocinésie diaphragmatique . Il peut exister aussi une déformation localisée de la coupole phrénique .
- La spléno-portographie est d'un grand intérêt .
- La laparoscopie peut apporter une aide efficace .
- Quelquefois la ponction intra-hépatique seule confirmera la présence et la situation de l'abcès .
- L'enquête étiologique est importante pour le diagnostic .

6 - Suppurations urinaires

L'infection urinaire donne fréquemment lieu à des fièvres trainantes, sans aucun trouble net . Le seul moyen de la reconnaitre est d'examiner systématiquement les urines et d'y rechercher des leucocytes et des germes .

7 - Pyonéphrites - Périnéphrites - Phlegmon périnéphrétique

Formes fébriles

La porte d'entrée initiale (furoncle, anthrax) peut être très ancienne et méconnue . L'appareil urinaire est jusque là indemne . Il s'agit de pyélonéphrite primitive .

Le début peut être brusque : température à 40°, frissons
ou insidieux : malaise, courbatures, fièvre s'accentuant de jour en jour . Cette phase initiale est rarement aigüe, le plus souvent d'évolution subaigüe, elle peut durer des semaines .

La fièvre est en plateau autour de 38° à 40°, coupée de faibles rémissions matinales . On évoque au départ, une grippe ou une infection typho-paratyphique .

Aucun symptome, en effet, n'oriente vers une affection rénale, dans ces formes . La douleur lombaire spontanée est souvent absente ou discrète et est étiquetée "courbature fébrile", les urines sont claires .

C'est de parti pris qu'il faut penser à la pyonéphrite c'est la vraie façon de la dépister, par la recherche d'un point douloureux provoqué dans la région costo-lombaire ; et la notion d'un antécédent staphylococcique dans les semaines où les mois qui ont précédé la maladie .

Diagnostic par { examen clinique soïgneux et interrogatoire
recherche de bactériurie simple
" hyperleucocytose avec polynucléose
U.I.V.

Le phlegmon périnéphritique est en général reconnu assez facilement par l'examen clinique . Mais il existe des formes fébriles ou torpides subfébriles, à peine douloureuses, se constituant après plusieurs mois d'évolution, pouvant se terminer : soit par un tableau grave de cachexie et de septico-pyohémie; soit par la constitution d'un phlegmon ligneux . Dans ces cas, le P.P.N. peut soulever le problème des fièvres prolongées .

8 - Appendicites atypiques

Certaines appendicïtes aigües de siège atypique peuvent être méconnues par le malade ou le médecin (A. rétro-coecales, ilio-pelviennes, mésocoeliaques,

sous-hépatiques, iliaques gauches) . L'évolution se fait vers l'abcès . Une à deux semaines après le malade est vu pour quelques troubles digestifs imprecis et transitoires, et surtout pour un syndrome infectieux accusé : pâleur, sécheresse de la langue, pouls accéléré, fièvre élevée .

L'examen clinique peut être entièrement négatif . Le diagnostic est très difficile . Des accidents généraux infectieux, du type septico-pyohémique sont fréquents .

9 - Adénites mésentériques et réactions péri-diverticulaires

Elles sont de diagnostic difficile surtout chez le sujet jeune .

10 - Péritonites à pneumocoques localisées

Elles succèdent à une péritonite généralisée . Celle-ci peut débuter brutalement ou d'une façon insidieuse . Cette deuxième forme, marquée par quelques troubles digestifs plus ou moins vagues chez un enfant subfébrile, peut ne pas être reconnue .

Le diagnostic ne sera envisagé que plus tard quand sera constitué l'abcès .

Diagnostic :

. leucocytose importante et rapide avec polynucléose
. V.S. très accélérée

11 - Abcès sous-phréniques

Début : parfois brutal ou subaigu se manifestant par un tableau infectieux : température à 38° 39°, tachycardie, faciès grippé, frissons, sueurs profuses . L'examen clinique est normal, on pense à une grippe, ou au début d'une maladie infectieuse à préciser par la suite .

Parfois le début est insidieux : douleurs thoraco-abdominales vagues, mal localisées, accompagnées de poussées fébriles, frissons et malaises .

Période d'état : pendant celle-ci se dessine la précision des troubles infectieux dans la forme fébrile : amaigrissement, asthénie, teint terreux, anorexie, frissons, oligurie, pouls rapide .

La courbe thermique peut être (régulièrement ascendante
) en plateau à 38° 39°
(ou à grandes oscillations

L'examen clinique peut ne rien révéler d'anormal . On pense à une F.T., à une endocardite, à une tuberculose, etc ...

Le diagnostic de cette forme n'est posé, en général, qu'après une évolution déjà longue et par étapes successives, à mesure que les autres étiologies sont éliminées et à mesure qu'apparaissent ou sont recherchés les nouveaux symptômes .

Etapes du diagnostic

1) Etablir d'abord qu'il s'agit d'une suppuration profonde ; caractères de la courbe thermique, frissons, sueurs, leucocytose, négativité de l'hémoculture ou du séro-diagnostic .

2) Reconnaitre ensuite le siège près du diaphragme : SF, SG

3) Préciser le siège sous-phrénique : radio

4) Rechercher la cause .

12- Infections des voies biliaires

Elles sont responsables de fièvres prolongées d'apparence inexpliquée .

Le calcul du cholédoque peut provoquer des formes fébriles pures . Celles-ci sont traduites par des accès fébriles pseudo-palustres sans aucun autre signe que l'hyperpyrexie . Il faut penser à la possibilité de lithiase de la voie biliaire principale devant des accès fébriles inexpliqués.

13- Affections pelviennes

Les suppurations pelviennes posent rarement des difficultés durables dans leur reconnaissance . Elles sont plus accessibles à l'investigation clinique et plus aisément identifiées .

14- Abcès du cerveau

Il est des cas graves où la seule traduction d'une suppuration cérébrale sera une fièvre souvent modérée d'ailleurs, accompagnée de troubles digestifs variables et d'un degré important de cachexie .

La céphalée, qui n'est pas constante, est rattachée à l'état fébrile . Dans la région frontale ou occipitale droite l'abcès peut prendre un important développement avant que des signes fonctionnels marqués n'attirent l'attention sur le système nerveux .

2.- N E O P L A S I E S

PATHOLOGIE GENERALE.

A.- GENERALITES ET ELEMENTS DE SEMEIOLOGIE

Nombreux sont les cas de néoplasies viscérales ou parenchymateuses latentes surtout celles des sujets âgés, qui évoluent sous une symptomatologie générale trompeuse sans que des troubles fonctionnels locaux viennent faire évoquer l'origine et le lieu de l'affection.

Parmi ces symptômes généraux, il en est d'évocateurs de l'étiologie néoplasique et qui font orienter les recherches dans ce sens ; ainsi en est-il de l'anémie avec teint jaune paille, de l'amaigrissement associé à l'anorexie, de l'asthénie ou de vagues troubles digestifs.

Il est par contre, un autre trouble général, peu caractéristique et trompeur : la fièvre, qui nous intéresse dans le cadre de cette thèse.

Cette fièvre, parfois au premier plan de la symptomatologie générale, marque du fait de sa présence, l'atteinte de l'état général. D'autres fois, considérée secondairement, elle n'est pas évocatrice.

Dans les néoplasies, cette fièvre peut être ondulante, irrégulière, ou revêtir tous les autres types cliniques de l'hyperthermie. Elle relève, soit de l'infection latente de la néoplasie, soit de la résorption des déchets toxiques, soit d'une origine mixte.

Parmi les cancers à manifestations fébriles, il faut citer certains épithéliomas viscéraux, digestifs : gastrique et colique, tels le cancer secondaire du foie le cancer rénal ; plus rarement un épithélioma bronchique, ou un cancer de la prostate.

Généralement, dans ces formes fébriles, on a commencé par évoquer et rechercher une étiologie infectieuse et le plus souvent une thérapeutique antibiotique a été instituée sans grand résultat.

L'évolution de l'affection se poursuit inchangée ; parfois, la température peut accuser une baisse plus ou moins profonde et durable, coïncidant avec la thérapeutique instituée (antibiotiques - cortisone) provoquant un espoir, vite déçu par une nouvelle ascension rapide de l'hyperthermie à son niveau initial.

Aucune étiologie infectieuse n'ayant pu être mise en évidence, l'état général s'altère à mesure que l'évolution se prolonge.

Au début, l'examen sanguin montre une anémie relative, associée à une hyperleucocytose avec polynucléose qui contribuent à orienter vers l'étiologie infectieuse. Mais il est évident que la fièvre peut ne pas être d'origine infectieuse et, malheureusement, plus une fièvre se prolonge sans signes surajoutés, plus on devra redouter une affection maligne.

I.- RESULTATS DES EXAMENS BIOLOGIQUES

La myélose néoplasique

La fièvre est rarement la seule expression de la néoplasie latente. A un moment quelconque de l'évolution, si ce n'est pas au début, vient se surajouter une anémie d'intensité variable, tendant habituellement vers l'aggravation.

La cause de cette anémie peut être multiple, mais dans les cas les plus accentués et les plus purs, elle ressortit à l'apparition de métastases au niveau du système hématopoïétique (principalement la moelle osseuse). Dans la plupart des cas est réalisée une myélose aplasique, véritable cancérose miliaire de la moelle ; chez d'autres sujets, s'installe un syndrôme voisin sans qu'il existe de métastase évidente, et la raison semble en être une hémolyse. Certaines statistiques ont établi la fréquence de la myélose néoplasique selon la variété du cancer.

C'est ainsi que GORIN, dans sa thèse de 1943 rapporte 44 cas ainsi répartis : 20 cancers de l'estomac, 12 cancers du sein, 2 de la prostate, 1 du foie, 1 du pancréas, 1 intestinal, 1 des voies biliaires, 1 du poumon, 1 de l'utérus, 4 sarcomes.

Le tableau clinique de la myélose néoplasique peut revêtir deux aspects différents : celui d'une anémie progressive, subaïguë ou chronique, est le plus courant ; on peut observer aussi un syndrôme d'anémie suraiguë hémorragique rapidement mortelle. La durée d'évolution de la première variété, la plus courante, est très variable ; elle est brève dans la plupart des cas, qui sont au-dessus des ressources thérapeutiques ; quelques semaines, quelques mois représentent généralement l'évolution vers la mort. Ce terme peut être reculé lorsqu'il s'agit d'un néoplasme accessible à l'hormonothérapie, comme les cancers de la prostate.

L'aspect radiologique est différent d'un cas à l'autre. L'éventualité de grosses lacunes taillées à l'emporte-pièce est assez rare ; le plus souvent l'état de carcinose miliaire se traduit au niveau des os par des images minimes à type de décalcification, d'ostéoporose diffuse où l'on retrouve ça et là de minuscules lacunes donnant un aspect vermoulu, mité.

Ces lésions de raréfaction prédominent aux segments osseux qui contiennent de la moelle rouge : bassin, crâne, rachis, côtes, clavicules et racines de membres en sont les lieux d'élection.

Plus rares sont les signes de condensation osseuse, donnant une opacité exagérée aux rayons X.

Dans les tumeurs osseuses multiples, et surtout dans l'ostéose cancéreuse diffuse, on trouve :

- une calcémie souvent élevée, au moins dans les cancers ostéolytiques
- un bilan calcique négatif, témoignant des pertes considérables en calcium
- une augmentation des phosphatases acides, dans le cancer de la prostate

La perte de calcium serait due à l'action des parathyroïdes. LOEPER croit plutôt à une action directe sur l'os, de la secrétion destructive de la tumeur elle-même.

Les modifications cytologiques sont le fait d'une véritable myélémie. MALLET et ses collaborateurs ont montré par l'étude des myélogrammes, la fréquence des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse bien avant que la tumeur osseuse ait fait sa preuve radiologique.

L'érythroblastose et la myélocytose ont été signalées (MALLARME, LOEPER) surtout dans les cancers ostéolytiques (Sein), tandis que l'anémie se verrait surtout dans les formes condensantes (prostate).

1.- Le syndrôme hématologique habituel est une anémie myélo-érythroblastique

L'anémie est généralement intense avec un chiffre d'hématies situé entre 1 à 2 millions par mm^3, parfois elle est modérée, aux alentours de 3 millions. La valeur globulaire est variable ; les déformations globulaires sont habituelles, comme dans toutes les anémies sévères.

Le caractère le plus important est l'érythroblastose, situé généralement entre 1 à 32 pour cent leucocytes, sur la valeur diagnostique de laquelle insistent surtout H. METZGER et J.G. LEVY. A cinq reprises ils ont constaté, chez des sujets dont l'anémie modérée paraissait isolée ou primitive, un taux modéré d'érythroblastes ; et cette seule constatation leur a permis le diagnostic de myélose métastatique, alors que le cancer primitif était encore resté entièrement latent.

La leucocytose à polynucléaires est la règle et peut atteindre des chiffres fort élevés ; surtout des formes jeunes passent volontiers dans le sang, représentant en moyenne 6 à 10 % des leucocytes. Il existe dans ces cas une myélémie véritable.

Les plaquettes et les tests de l'hémostase sont fréquemment perturbés, mais ces altérations peuvent demeurer latentes.

L'examen de la moelle osseuse est indispensable pour établir le diagnostic d'érythroblastose cancéreuse. La moelle est riche ou modérément peuplée ; la série érythroblastique est fortement hyperplasique et les granulocytes sont en nette prédominance sur les mononucléaires.

Le sternum de ces sujets est parfois très mou à la ponction ; aussi faut-il manipuler le trocart avec prudence pour éviter de transpercer l'os de part en part. A l'opposé et dans les cas plus rares d'ostéo-sclérose, le manubrium sternal est d'une dureté telle que la ponction en est totalement impossible. Ceci, nous avons pu le constater personnellement chez deux malades atteints de cancer de la prostate avec anémie chez lesquels plusieurs tentatives de ponction sternale ont échoué.

Ce fait, par lui-même, aurait dû être évocateur pour un des deux malades tout au moins ; de toutes les ponctions sternales faites en 4 ans dans le service il n'y eut que ces deux cas où elles furent impossibles à effectuer ; et l'analogie est d'autant plus frappante qu'il s'agit de deux cas de cancers latents de la prostate, évoluant sous l'aspect d'une fièvre prolongée du type

ondulant, avec anémie et altération progressive de l'état général, et se révélant à un moment donné par des images osseuses métastatiques caractéristiques.

2.- Le syndrome d'anémie hémolytique acquise, secondaire, est assez proche du précédent et se rencontre dans les mêmes circonstances. Selon l'opinion de MALLARME, cette anémie hémolytique fait bien partie du syndrome de myélose cancéreuse ; mais elle s'observe surtout lorsque les métastases ne sont pas évidentes ; et se comporte plus volontiers comme un épisode précurseur, parfois, à relativement long terme.

DAUSSET a récemment insisté sur ces ictères hémolytiques symptomatiques d'un néoplasme encore latent. L'anémie hémolytique est temporaire, elle disparaît avec les progrès du néoplasme. Il est arrivé qu'on l'estime primitive en raison de la latence du cancer, et qu'on procède à la splénectomie ; les résultats à court terme de cette intervention sont souvent favorables.

3.- A l'inverse des cas précédents, la moelle peut ne plus être productrice, mais sidérée par la présence irritante des nodules tumoraux ; cette sidération correspond aux états cytopéniques partiels ou globaux du sang périphérique.

Le plus fréquent d'entre eux est le purpura thrombopénique avec effondrement des plaquettes et altération de la crase sanguine de type hémogénique. Récemment, J. CIBERT, J. FAVRE-GILLY, J. TAEGER et L. DURAND ont signalé la relative fréquence de ce type de purpura dans le cancer prostatique ; et les auteurs discutent, dans la génèse des hémorragies, du rôle respectif des oestrogènes de synthèse, de la fibrinolyse prostatique et de la carcinose miliaire de la moelle.

4.- Comme l'érythroblastose, la plasmocytose est un des signes des plus valables du diagnostic de métastase médullaire, son taux médullaire est habituellement de 3 à 6 %, mais peut atteindre 15 %. MARCHAL compare ces plasmocytes à ceux du myélome, et les assimile à des cellules cancéreuses, sarcomateuses.

Dans certaines publications de carcinose métastatique, la plasmocytose médullaire a gagné des taux très élevés : 17 % dans un cancer abdominal, 80 % dans un carcer du sein, 24 % dans un carcinome prostatique. Lorsque

de tels chiffres sont atteints, l'équilibre protéique est souvent altéré, et l'on conçoit au prix de quelles difficultés on peut séparer le myélome multiple.

MARCHAL, ISAL, et MALLET ont même rapporté l'association d'un méylome indiscutable et d'un épithélioma prostatique. Il faut donc retenir l'importance diagnostique de la plasmocytose médullaire cancéreuse.

5.- Recherche des cellules métastatiques dans la moelle

Le dénominateur commun de tous les cas de myélose métastatique est la présence de cellules épithéliomateuses à la ponction sternale. Leur intérêt diagnostique est considérable ; à condition de les bien rechercher, elles sont fréquentes (les 2/3 des cas au moins) ; précoces, elles peuvent être découvertes avant tout signe de cancer, comme ALBAHARY-MALLET l'ont montré ; leur présence dûment reconnue permet de poser formellement le diagnostic de myélose néoplasique. Il faut les rechercher avec grand soin, sur plusieurs frottis, au besoin sur des ponctions faites en des lieux osseux différents. Si le diagnostic de cellules métastatiques est généralement évident, il est beaucoup plus difficile de préciser, par leur seul aspect cytologique, la nature du cancer primitif.

Dans la règle, cette précision est impossible. Certains cytologistes très expérimentés y parviennent pourtant. La constatation de cellules métastatiques dans la moelle sternale conduit à une série d'investigations cliniques et radiologiques aboutissant à la découverte du cancer causal.

Il arrive pourtant encore que la tumeur primitive, très petite et profonde, soit une découverte d'autopsie ; et certaines myéloses métastatiques restent mystérieuses, aucun néoplasme n'étant décelé, même à l'autopsie.

6.- Anémies de classification difficile

L'anémie dépistée, est ensuite classée dans un cadre quelconque, grâce à l'étude de la V.G. qui permettra la discrimination de groupe qui ainsi délimité, sera étudié par les autres examens hématologiques, à la recherche d'une étiologie qui peut être multiple. Mais il demeure encore des anémies difficilement classables.

Ce sont généralement des déglobulisations modérées, aux alentours de 3 M. à 3,5 M, isochromes ; leur diagnostic est ardu, leur traitement est souvent décevant.

Ce n'est qu'au prix de recherches persévérantes que l'on parvient à les identifier et à la classer. L'étude de la leucocytose sanguine peut être d'un certain secours ; diminuée, elle est en faveur d'un syndrome primitif ; augmentée, elle oriente vers une anémie secondaire, souvent cancéreuse ; mais ce critère n'est pas absolu.

La première chose à rechercher dans les cas litigieux, c'est le cancer. Très souvent, en effet, les épithéliomas (le cancer gastrique en particulier) produisent des anémies mal classables parce que de mécanisme complexe : les déficiences vitaminiques, les métastases, l'hémorragie occulte et l'hémolyse y prennent leur part respective.

Il est donc absolument nécessaire de rechercher par tous les moyens un épithélioma ; et ceci est d'autant plus difficile que l'anémie précède le cancer d'une période longue de plusieurs semaines ou plusieurs mois.

II.- AUTRES DONNEES DE LABORATOIRE UTILES DANS LA DETERMINATION D'UNE NEOPLASIE LATENTE, CAUSE D'UNE FIEVRE PROLONGEE.

1.- Le cyto-diagnostic qui se répand et se perfectionne, se révèle utile dans de nombreux cas où il arrive à poser le diagnostic de néoplasme dans des proportions assez honorables, concernant surtout l'épithélioma du col utérin, bronchique, gastrique et certains cas de cancers prostatiques après ponction.

2.- L'élimination probable d'une cause infectieuse par les données biologiques

Habituellement, toutes les recherches dans ce sens n'ont pu mettre en évidence les hypothèses infectieuses successives envisagées. Cette absence de mise en évidence d'étiologie infectieuse jointe à l'échec d'une ou de plusieurs thérapeutiques essayées en désespoir de cause ou à titre d'essai, thérapeutique diagnostique plus ou moins valable, devant un syndrome fébrile qui se prolonge, est assez suspect et évocateur en premier lieu d'une néoplasie latente et atypique, qu'il faudra essayer de déceler par tous les moyens dont on dispose.

Cependant, quelques résultats positifs, dans le sens de l'étiologie infectieuse doivent éveiller la méfiance s'ils sont inopinés, contrastant avec les résultats précédents, négatifs, et s'ils ne cadrent pas avec le contexte clinique et évolutif. Il peut s'agir de microbisme de sortie, de perturbations sérologiques provoquées par la néoplasie et d'erreurs imputables au labora-

toire. Il ne faut pas oublier que pour un bon médecin, le plus souvent, les données de la clinique priment celles du laboratoire.

Ainsi les cas de séro-diagnostic de WRITHT positifs chez deux cancéreux ont été signalés par J.P. WEILL et P. MANY dans une communication faite à la société médicale de Strasbourg le 27 Mars 1954.

Il s'agissait de malades atteints de fièvre prolongée chez lesquels le séro-diagnostic se révéla positif à des taux élevés : 1/320, 1/1.000. La biopsie des ganglions apparus au cours de la maladie permit de rectifier le diagnostic en montrant l'existence de métastases cancéreuses. Le cas de coïncidence de brucellose et cancer est écarté ici.

Dans des cas analogues, il faut répéter les examens biologiques à intervalles réguliers, et exiger une augmentation du taux des anticorps pour affirmer l'étiologie infectieuse ainsi qu'une positivité parallèle des autres données biologiques spécifiques de la maladie infectieuse.

La vitesse de sédimentation sanguine constitue souvent un test précoce et fidèle pour le dépistage de certains cancers à leur début. Sous le titre vitesse de sédimentation et cancer au début, J. WARTER et J.M. MANTZ ont communiqué à la Société de Médecine de Strasbourg le 27 Octobre 1956, les résultats de leurs observations concernant 265 cas de cancer sur 10.500 malades. Ils ont constaté une augmentation très générale de la V.S. dans les cancers développés au sein même des parenchymes (poumon, rein, foie, prostate, sein) Par contre, la V.S. était normale dans 20 % des cas de cancers digestifs ; pour ces dernières tumeurs du moins, la V.S. ne peut servir au dépistage précoce.

3.- D'autres investigations doivent aussi être entreprises à la recherche d'une néoplasie latente

La biopsie permet un examen anatomo-pathologique pouvant seul poser le diagnostic dans la plupart des cas ; malheureusement, elle ne peut être effectuée que s'il existe des localisations ou des métastases accessibles, ce qui est loin d'être l'éventualité la plus fréquente.

On a intérêt à effectuer des prélèvements ganglionnaires par biopsie, même si une ou plusieurs adénopathies paraissent banales ; dans des cas de fièvre prolongée d'étiologie indéterminée où les ganglions n'avaient pas été pris en considération du fait de leur banalité, l'examen anatomo-pathologique

provoqua une surprise en révélant l'origine cancéreuse et même de la localisation du cancer initial.

4.- Les diverses investigations para-cliniques instrumentales et radiologiques. Le recours aux différents spécialistes : O.R.L., Urologues, Stomatologues, etc...

5.- La laparatomie exploratrice

GIRACI et ses collaborateurs dans une publication faite le 21 Mars 1959 ont étudié le cas de 76 malades de la MAYO CLINIC qui présentaient de la fièvre sans origine déterminée et sont arrivés à la conclusion : que les malades qui ont des épisodes répétés de fièvre, qui manifestent continuellement de la débilité et un état maladif chronique à forme progressive devraient être soumis à une laparatomie.

Une perte de poids continuelle évidente, un taux de sédimentation élevé, une anémie progressive en l'absence d'un diagnostic défini sont les indications d'une laparatomie exploratrice. Les résultats de cette étude montrent que chez 80 % environ des malades, la laparatomie permet de faire des observations intéressantes et dans 60 % des cas de poser un diagnostic précis.

Les malades qui n'ont eu qu'un épisode prolongé de fièvre et dont l'état s'améliore malgré l'existence d'anémie, d'augmentation du taux de sédimentation et de perte de poids, ne doivent pas être soumis à la laparatomie.

Dans 20 % des cas étudiés, l'exploration abdominale a révélé une maladie granulomateuse indéterminée et une infection non spécifique; et pour 20 % environ des cas, l'intervention n'apporta aucun renseignement. Le risque opératoire est minime, la morbidité post-opératoire légère.

Dans cette statistique, les résultats classent l'étiologie maligne au premier plan avec 21 malades se répartissant en 10 lymphoblastomes, 5 cancers du pancréas, 2 cancers du rein, 1 cancer du sigmoïde, 1 cancer de la vésicule, 1 hépatome malin, 1 lésion maligne rétro-péritonéale.

Ainsi, dans près d'un tiers des cas soumis à une laparatomie exploratrice, une affection maligne a pu être mise en évidence, et cela dans des conditions où le diagnostic très vraisemblablement n'aurait pu être porté autrement ou avant un stade évolutif avancé de la maladie.

6.- Il est des cas de fièvre prolongée d'origine indéterminée, évoluant depuis des semaines ou des mois, et où en l'absence d'étiologie infectieuse, ou d'une autre cause accessible aux diverses investigations biologiques et para-cliniques ainsi qu'aux examens cliniques répétés et minutieux, on finit par suspecter de plus en plus fortement une néoplasie latente qu'on n'arrive pas à dépister malgré tout le soin apporté à cet effet... La néoplasie finira, tardivement le plus souvent, par se révéler d'une façon ou d'une autre.

B.- INCIDENCES THERAPEUTIQUES DIVERSES SUR LES SIGNES ET L'EVOLUTION DU CANCER

Mais il se peut que les diverses thérapeutiques instituées pour des raisons diverses pendant cet épisode fébrile prolongé, surtout les antibiotiques, la cortisone ou une autre hormonothérapie provoquent une transformation de l'état général et des signes généraux dont la fièvre, ainsi qu'une modification de l'évolution de l'affection qui pourra faire croire à une guérison alors qu'il ne s'agit que d'une amélioration plus ou moins complète et peu durable habituellement, et surtout qui pourra faire soulever différents autres diagnostics, et reléguer dans l'ombre pour quelques temps, l'hypothèse de la néoplasie latente.

Ainsi les antibiotiques peuvent coïncider avec une apyrexie plus ou moins durable, cela soit d'une façon tout-à-fait fortuite, soit explicable par un mécanisme étio-pathogénique quand l'hyperthermie est due à l'infection associée de la néoplasie latente.

D'autre part, l'antibiothérapie peut aussi coïncider avec la correction de l'anémie, de l'hyperleucocytose avec polynucléose dans les cas où elles relèvent bien entendu de l'infection associée. L'antibiothérapie peut provoquer l'apparition d'une éosinophilie qui souvent sera attribuée à la maladie et égarera un peu plus les recherches étiologiques.

Les corticoïdes, si souvent utilisés à l'heure actuelle pour des indications très nombreuses, finissent par être essayés avec plus ou moins de bonheur et de raison dans ces états fébriles prolongés.

Les résultats obtenus par les corticoïdes en clinique humaine évoquent davantage une action anti-inflammatoire qu'une action anti-tumorale directe ou indirecte. Dans tous les cas d'emploi, la cortisone amène un abaissement du taux des lymphocytes avec chute du nombre des éosinophiles, une augmentation du nombre des globules rouges, une régression anatomique et clinique du volume des organes lymphoïdes.

Cette transformation clinique et biologique des tableaux cliniques et évolutifs d'une affection fébrile explique la difficulté accrue du diagnostic. Celui-ci est parfois rendu impossible, sans pour cela modifier l'évolution terminale, quand il s'agit d'une néoplasie latente.

Ces réserves faites, incitant à la prudence thérapeutique, on peut préciser qu'elles ne sont formulées que pour des cas où le diagnostic n'a pas encore été porté ; quand l'état du malade ne nécessitait pas un traitement actif et rapide, faisant passer au second plan l'intérêt étiologique et diagnostique ; et dans les cas où cette thérapeutique n'est pas étayée par des arguments logiques et puissants ainsi que des précautions inhérentes à son institution.

C'est dans les épithéliomas dont la dépendance hormonale est présumée (sein, prostate) qu'on a les meilleurs résultats avec la corticothérapie et, plus sur certaines localisations secondaires du cancer que sur la tumeur elle-même. Au cours de certains cancers évolués, l'action de la cortico-thérapie semble être alors celle d'une hormonothérapie de substitution remplaçant la secrétion de surrénales détruites par des métastases étendues dont on sait la latence et la fréquence dans l'évolution de certains cancers (bronchiques en particulier)

Dans les cancers évolués, souvent infectés, l'action anti-inflammatoire de la cortisone, même associée aux antibiotiques, est habituellement partielle et temporaire. Elle n'est cependant pas négligeable et l'emploi de la cortisone donne souvent des résultats appréciables.

Il a été constaté une reprise de l'état général, des rémissions, une atténuation des douleurs dans certains cancers des bronches ou de l'utérus ; on a même signalé une amélioration fonctionnelle nette d'un cancer de l'antre pylorique. Il a été rapporté aussi des atténuations importantes de la symptomatologie des métastases cérébrales (KAUFMANN) sans doute par action sur l'oedème péri-tumoral.

Ces faits ont été observés par différents auteurs, mais ils sont isolés et inconstants et les véritables indications de la corticothérapie sont plus précises et plus limitées. Elle est surtout efficace dans les métastases osseuses des cancers du sein et de la prostate comme l'ont bien souligné COSTE JUSTIN-BESANCON, GILBERT-DREYFUS ; moins dans les métastases d'autre origine, moins encore dans les tumeurs osseuses primitives.

L'action est avant tout fonctionnelle et l'amélioration clinique peut se produire même sans amélioration de l'image radiologique, même si celle-ci montre une aggravation (COSTE).

Disparition des douleurs, recalcification partielle, disparition ou diminution des troubles de compression sont parfois très nettes, mais sont le plus souvent temporaires.

Il y a toujours intérêt à associer aux corticoïdes de fortes doses d'oestrogènes au malade atteint de cancer de la prostate. L'amélioration n'est que transitoire et c'est un fait constant que quand les corticoïdes cessent d'agir l'augmentation même massive des doses est inutile ; l'explication de ce changement brutal qui parfois du jour au lendemain, rend le produit inactif, n'est pas encore connue.

Il faut signaler par ailleurs, l'efficacité de la corticothérapie, dans les épanchements pleuraux métastatiques, consécutifs aux cancers du sein et de la prostate et dans les tumeurs conjonctives malignes.

En conclusion, on observe parfois avec la corticothérapie des améliorations considérables, faisant pendant aux réserves plus haut formulées, pouvant être obtenues de "façon inattendue et presque irrationnelle", surtout dans certaines métastases osseuses ou pleurales de cancers de la prostate.

CANCERS A FORME FEBRILE PROLONGEE D'APPARENCE INEXPLIQUEE

I - CANCER DE L'ESTOMAC

I - Formes fébriles diverses

Le néogastrique emprunte souvent une symptomatologie générale et fébrile. Rien d'abord n'attire l'attention sur le tube digestif.

Il existe un état fébrile que rien n'explique (GUTMANN a décrit une forme à début grippal). Des troubles généraux s'y associent : asthénie, amaigrissement, teint jaune paille, même sans anémie.

Ces signes persistent après un épisode aigu fébrile à type grippal, inexpliqués, sans aucune manifestation fonctionnelle digestive. Ils peuvent s'accompagner d'anémie, fréquemment hypochrome, réagissant mal au traitement martial. Par contre, l'appétit est souvent conservé.

Chez un sujet âgé de plus de 50 ans, chacun de ces troubles devrait être suspect et orienter vers l'hypothèse d'une néoplasie gastrique.

Si l'atteinte sévère de l'état général, la chute pondérale, l'anorexie, l'asthénie apparus chez un individu ayant dépassé la cinquantaine, sont à coup sûr évocatrices d'une tumeur maligne et incitent à procéder aux examens systématiques habituels, il est moins fréquent de voir survenir une pyrexie d'évolution prolongée sans aucun symptôme d'accompagnement. C'est le cas de certains néoplasmes gastriques au cours desquels la température peut revêtir les allures les plus diverses : fièvre continue ou intermittente, pseudo-palustre, oscillations thermiques d'allure septicémique.

Ces formes fébriles doivent être distinguées des épithéliomas largement infectés, parvenus à un stade avancé de leur évolution et compliqués de collections suppurées de voisinage.

Il existe aussi des formes anémiques qui peuvent s'associer aux formes fébriles dans le cadre du cancer gastrique avec manifestations générales prédominantes.

Le cancer de l'estomac se traduit assez souvent par des symptômes hématologiques qui occupent alors le premier plan du tableau clinique ou être associés à la fièvre et aux troubles de l'état général, sans trouble fonctionnel caractéristique pouvant orienter le diagnostic imprécis vers une atteinte du tube digestif en général et de l'estomac en particulier.

Les troubles hématologiques peuvent consister soit en une anémie hypochrome et microcytaire, soit parfois en une anémie avec réaction myéloïde que traduit une importante érythroblastose en rapport avec des matastases osseuses.

Cette symptomatologie générale, fébrile et anémique peut laisser longtemps le diagnostic en suspens, évoquant selon sa prédominance soit une cause infectieuse, soit une cause hémopathique.

Ce diagnostic de néoplasie gastrique latente peut rester longtemps méconnu, même si l'étiologie néoplasique a été envisagée à un moment donné et recherchée par les investigations habituelles, radiologiques en particulier.

La méconnaissance de cette affection et la difficulté de sa mise en évidence résultent de son évolution parfois très lente en ce qui concerne ses premiers stades locaux ; la symptomatologie fonctionnelle et générale du néoplasme ne s'enrichissant que peu à peu.

De la confrontation des examens radiologiques et des renseignements cliniques d'une part, avec les analyses histologiques d'autre part, on a pu conclure que le cancer mettait des années avant d'envahir les différentes tuniques de l'estomac. Pendant longtemps, l'épithélioma restera donc localisé dans la muqueuse où il a pris naissance et la fragile frontière de la sous-muqueuse ne sera franchie que beaucoup plus tard.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous pouvons dire que certains cancers atteignent un volumineux développement sans faire parler d'eux et ne sont révélés que par un symptôme digestif plus ou moins évocateur ou un symptôme général, qui, bien qu'isolé, de par sa manifestation, oriente le diagnostic.

Les tumeurs des faces, de la grande courbure et du pôle supérieur de l'estomac répondent à ce type. De ce fait, le début lésionnel échappe à toute précision, Le total de ces différentes localisations représente un chiffre qui est loin d'être négligeable.

En conclusion, le diagnostic du cancer de l'estomac ne peut jamais être écarté sur les seuls critères de la clinique. Le néoplasme s'observe à tout âge bien qu'il frappe surtout l'adulte aux environs de la cinquantaine.

L'absence de signes généraux, la pauvreté des signes fonctionnels à fortiori, l'absence de signes physiques, ne peuvent infirmer l'hypothèse de malignité lésionnelle suggérée par les épreuves complémentaires méthodiquement conduites. L'efficacité du traitement d'épreuve ne doit pas être jugée d'après les seuls résultats obtenus, si excellents soient-ils, sur l'état général et digestif du sujet.

Dans l'ensemble, l'évolution relativement lente du cancer de l'estomac, laisse le temps au praticien de mettre en jeu le test thérapeutique radioclinique, seule façon de détecter en temps utile un cancer et d'éviter une gastrectomie inopportune, pour une affection gastrique non maligne.

2.- Méthodes de diagnostic

Le diagnostic de cancer de l'estomac est fondé essentiellement sur l'examen radiologique, et après celui-ci sur d'autres méthodes complémentaires qui sont l'endoscopie gastrique, l'histo et le cyto-diagnostic. Il est plus accessoirement d'autres méthodes dont la valeur diagnostique est moindre actuellement mais qui ont le mérite cependant, dans certains cas, d'alerter le clinicien et de pousser les recherches vers le cancer de l'estomac. Il s'agit de la recherche des hémorragies occultes dans les cas où l'altération de l'état général (asthénie, anorexie, anémie, amaigrissement) ou une manifestation générale trompeuse, comme la fièvre, constitue le seul signe clinique.

La constatation d'un saignement permanent dans les selles est alors un élément important pour le diagnostic de lésion maligne digestive la plus fréquente de ces lésions étant de cancer de l'estomac.

Le tubage gastrique garde, dans le cas du cancer de l'estomac une certaine valeur, mais bien inférieure à celle de l'examen radiologique et de la gastroscopie. Il montre habituellement, après histamine et repas d'épreuve, une sécrétion faible, tardive, courte, pauvre en acide chlorhydrique libre et combiné, pauvre en pepsine, riche en mucus.

Ces anomalies ne sont pourtant ni constantes, ni spécifiques ; mais cette achlorhydropepsie peut avoir un intérêt dans le dépistage systématique du cancer de l'estomac du fait de la fréquence particulière du cancer survenant sur ce terrain.

L'hémogramme et le médullogramme peuvent avoir une certaine valeur d'orientation. A côté des formes anémiques, il existe très souvent dans le cancer de l'estomac, tout au moins dans ces formes évoluées, et surtout s'il y a bourgeonnement ou ulcération, des modifications notables de l'hémogramme : anémie modérée (3.500.000 par exemple) avec leucocytose à 8 ou 12.000 et polynucléose à 75 % et plus ; et fréquemment l'accélération du temps de sédimentation.

Ces perturbations sanguines n'ont rien de spécifique : elles s'observent dans beaucoup d'infections à minima, dans nombre d'affections digestives et dans presque tous les cancers. Elles ont pourtant, pour le clinicien, une valeur d'alarme, leur constatation devant un tableau bâtard doit conduire à rechercher par les méthodes adéquates un cancer caché et, par priorité, le plus fréquent d'entre eux, le néoplasme gastrique. Elles n'ont pourtant rien de constant ; elles manquent en particulier avec régularité dans les cancers au début et dans nombre de cancers infiltrants.

Dans le cancer de l'estomac, le médullogramme est habituellement normal ou subnormal avec une réaction érythroblastique faible.

L'uropepsine est souvent absente dans le cancer gastrique, mais ce signe n'est ni spécifique, ni constant.

La laparoscopie n'a pas dans le néoplasme gastrique un grand intérêt pour le diagnostic du cancer. Elle a l'avantage dans certains cas de découvrir des métastases du néoplasme au foie ou au péritoine.

La laparatomie lui est souvent et à juste titre préférée, du fait de sa précision plus grande, permettant une exploration plus minutieuse et plus complète des organes péritonéaux.

Il n'en reste pas moins que la radiologie reste l'examen essentiel pour reconnaître le cancer de l'estomac. Il reste, par son inocuité, son indolence, et sa répétition facile, l'examen de base. Mais il y a des cas où elle demeure insuffisante : l'image radiologique gastrique peut être normale alors qu'il existe un cancer développé sur une de ces faces par exemple, cancer invisible parce que l'incidence et la compression n'ont pas été favorables ; dans d'autres cas, l'étude radiologique peut être douteuse, l'image correspondant alors soit à une lésion ulcéreuse ou proliférante, soit à des images radiologiques "fortuites", sans lésion.

Ces imperfections des examens radiologiques obligent à savoir utiliser avec discernement les "autres méthodes de diagnostic" dont deux sont essentielles : la gastroscopie, et les méthodes d'histo et de cyto-diagnostic.

Quelques procédés annexes sont passés en revue : hémorragies occultes, examens du sang, tubage gastrique, uropepsine, laparascopie.

En conclusion : devant un syndrome fébrile prolongé inexpliqué, associé ou non à une altération de l'état général, il faut savoir à un moment donné et systématiquement même, au-delà de la quarantaine, évoquer la possibilité d'une néoplasie digestive latente et gastrique en particulier.

Devant l'absence des causes plus fréquemment incriminées dans la production de ces fièvres prolongées il faut savoir soulever le diagnostic de néoplasie gastrique latente et ce n'est que très rarement, qu'il n'existera, après un examen méthodique et soigneux, aucun symptôme d'accompagnement plus ou moins entaché de suspicion et commandant la mise en oeuvre des diverses investigations para-cliniques nécessaires pour infirmer ou confirmer le diagnostic.

En fait, le diagnostic clinique de cancer de l'estomac ne se pose :

- ou bien on y pense, et il faut effectuer les examens nécessaires pour affirmer le diagnostic ;
- ou bien on n'y pense pas, et le tort est précisément de ne pas évoquer un cancer gastrique devant des signes parfois assez aberrants.

Cliniquement, en effet, tout peut se voir. Si les signes orientent vers l'estomac, le fait qu'ils n'aient rien d'évocateur, n'a pas d'importance : le malade sera radiographié. Dans d'autres cas, la clinique peut ne pas orienter vers une affection gastrique ; et, dans les cas de cancers véritablement au début, on ne devra pas s'attendre à trouver toujours une altération nette de l'état général, qui peut être parfaitement conservé pendant longtemps. Quels que soient l'âge du malade, le signe révélateur, chaque fois qu'un argument clinique peut évoquer un cancer gastrique, on ne devra avoir de cesse que l'on ne l'ait éliminé par un ou plusieurs examens radiologiques, et au besoin endoscopiques.

II.- CANCERS COLIQUES ET SIGMOIDIENS

CANCER DU COLON

Les cancers coliques ou sigmoïdiens peuvent avoir une traduction fébrile. La fièvre est rarement isolée ; le plus souvent, elle est accompagnée de troubles de l'état général et de manifestations fonctionnelles, mais celles-ci sont plus ou moins noyées dans le syndrome fébrile et mises sur son compte. D'autant plus que la leucocytose avec polynucléose orientera vers l'hypothèse d'une maladie microbienne.

Une fièvre prolongée peut être pendant des mois le symptôme essentiel d'un néocolique ou sigmoïdien infecté et ulcéré. Souvent, elle est accompagnée d'une altération précoce de l'état général : amaigrissement, anémie, anorexie.

L'infection latente se traduit soit par des poussées fébriles, soit par un état subfébrile. Quand en plus de la pyrexie, il existe une anémie ou même une leucocytose avec polynucléose, des troubles de l' état général chez un sujet âgé de plus de 50 ans, il faut toujours évoquer la possibilité d'un néo-digestif et faire les diverses investigations utiles : recherche répétée de sang dans les selles, examens radiologiques.

Dans les cancers coliques droits, pendant les premiers mois (souvent même 6 à 8 mois) la banalité, le caractère flou et la variabilité des symptômes caractérisent le tableau fonctionnel.

Le problème délicat qui se pose alors au clinicien est de détecter dans les signes observés ou dans leur mode d'évolution, des éléments d'alarme qui lui feront orienter son malade vers l'examen radiologique, seul valable sinon sûr.

Ainsi, parmi les débuts atypiques qui sont fréquents, on peut observer une atteinte cryptogénétique de l'état général, une anémie ou une fièvre prolongée

et oscillante qui traduit le plus souvent une complication infectieuse consistant en une suppuration péri-néoplasique.

Les éléments d'alarme de cet ensemble qu'il importe de recueillir sont divers ; et le sens clinique intervient pour une bonne part dans leur détection. C'est ainsi que la notion de persistance, de résistance aux thérapeutiques usuelles, l'âge du malade sont susceptible de donner l'éveil.

La période d'état (après quelques mois) est en fait une période d'extension. Il n'y a plus, dès lors, de difficulté vraie de diagnostic mais la période favorable à une thérapeutique radicale à toutes les chances d'être passée.

Il existe habituellement à ce stade des phénomènes douloureux, des troubles du transit, un état général très altéré avec amaigrissement, anémie marquée et tableau d'infection caractérisée avec ou non fièvre oscillante.

A la palpation, on perçoit le plus souvent la tumeur.

Les cancers du côlon gauche dont les cancers sigmoïdiens (3/4) comportent beaucoup plus que les cancers coliques droits de formes fébriles pures, où la température à 38°, 38,5° n'est pas expliquée par des complications infectieuses.

Cette fièvre cède à l'exérèse de la tumeur. PETIT-DUTAILLIS et LOIGNE, plus récemment CAPRA ont consacré deux mémoires à cette forme.

Il est exceptionnel de faire le diagnostic précoce de cancer du côlon gauche qui se fonde dans les cas de cancers non compliqués, bien moins sur des signes cliniques déroutants par leur polymorphisme, peu inquiétants en apparence, que sur les signes radiologiques.

Le lavement baryté est l'examen majeur et un très large recours à ce moyen d'investigation est la condition essentielle du diagnostic en temps utile.

Dans les formes compliquées, les formes infectées occupent une place de premier plan, car l'infection est presque constante au cours de ces cancers. A côté des simples poussées infectieuses avec empâtement local plus ou moins évident, douleur, fièvre discrète, il y a des abcès péri-néoplasiques volumineux où après plusieurs poussées, les signes bruyants apparaissent avec fièvre irrégulière et élevée.

Souvent, sous l'influence d'un traitement antibiotique institué devant les signes d'infection et la température, avec méconnaissance de la néoplasie sous-ja-

cente, il y a résolution ou atténuation des signes généraux et fonctionnels et évolution à bas bruit de l'infection qui n'est que masquée et non jugulée.

La clinique par ses signes d'alarme, la radiologie par l'étude correcte de tous les segments coliques convenablement exposés, tâchent de déceler la lésion le plus rapidement possible après le premier symptôme. Il est cependant rare de dépister une lésion à son début, et celà parfois malgré le secours de la radiologie ; et la durée de l'évolution apparente de la maladie avant le diagnostic reste élevée.

En 1943, pour CATTEL, sur 331 cas, la durée d'évolution apparente de la maladie avant son dépistage, était en gros, de un à trois mois pour le quart des cas, et les deux tiers des malades étaient dépistés dans l'année.

CANCERS DU RECTUM

Certains revêtent une allure trompeuse, laissant longtemps le diagnostic en suspens, ainsi par exemple, il peut s'agir d'un état subfébrile prolongé avec fatigue et anémie, sans troubles digestifs concomittants, évoquant les hypothèses les plus diverses avant qu'en fin de compte, le toucher rectal, la rectoscopie, la biopsie, élément utile ou indispensable, suivant les cas, et accessoirement la radiologie, ne viennent corriger le diagnostic.

III.- CANCERS DU FOIE

CANCER PRIMITIF DU FOIE

Dans les formes classiques, à côté de l'hépatomégalie associée à des douleurs et à des troubles de l'état général, on note aussi la présence, dans 40 à 80 % des cas, de fièvre. Il s'agit parfois de fébricule évoluant sur un type ondulant ou continu. Dans certains cas, la température est très élevée, atteignant 39°, 40°, soit en plateau, soit évoluant avec de grandes oscillations.

La pathogénie de la fièvre dans le cancer primitif du foie est discutée. Pour PAYET, il s'agit d'une fièvre hépatolytique et non, comme l'admettent certains, d'une fièvre liée à la surinfection.

Parmi les formes cliniques, il existe des formes fébriles. Si une température modérée est fréquente au cours de l'évolution du cancer du foie, certaines formes hautement fébriles, durant tout le cours de l'affection, posent des problèmes diagnostiques extrêmement difficiles.

Une place importante doit être réservée aux formes fébriles qui simulent une suppuration hépatique et en particulier l'abcès amibien du foie. Elles sont caractérisées par la triade : température élevée, hépatomégalie, hépatalgie.

Dans ces formes, une fièvre élevée, continue ou à grandes oscillations, avec sueurs, tachycardie, torpeur, donne un tableau de grande infection que paraît confirmer une leucocytose avec polynucléose souvent considérable, associée à une accélération de la vitesse de sédimentation.

Des hépatalgies spontanées, l'ébranlement douloureux du foie par la percussion, une zône hépatique, parfois fluctuante, douloureuse électivement à la palpation orientent vers le diagnostic d'abcès du foie.

La ponction ou l'ouverture chirurgicale du foie ne suffisent parfois pas à éclairer le diagnostic quand elles sont faites dans une tumeur massive avec nécro-

se centrale, dont le contenu peut rappeler celui de l'abcès amibien.

L'échec du traitement d'épreuve par l'émétine, l'absence clinique et radiologique de symptômes pleuro-pulmonaires de la base droite, l'apparition d'ictère et d'ascite s'inscriront par la suite contre le diagnostic d'amibiase hépatique.

Des formes fébriles du cancer du foie ont été parfois prises pour un kyste hydatique suppuré, une cholécystite aiguë, ou même un état septicémique. Il est rare que dans ces formes fébriles, l'attention ne soit pas attirée vers la région hépatique par l'hépatomégalie et surtout l'hépatalgie ; pourtant, le diagnostic reste très difficile et rarement porté en raison de la rareté de l'affection.

Il faut souligner alors l'intérêt que présentent, pour le diagnostic de cancer primitif du foie, la laparascopie, la splénoportographie, et surtout la ponction-biopsie du foie.

CANCERS SECONDAIRES DU FOIE

Ils sont beaucoup plus fréquents que le cancer primitif et habituellement de diagnostic évident quand le foie présente des modifications caractéristiques et que l'on possède la notion de cancer primitif.

Mais bien souvent, le cancer secondaire du foie réserve les plus grandes difficultés de diagnostic ; le cancer primitif est méconnu ou ne peut être démontré ; le foie peut présenter une hypertrophie diffuse ou être de volume sensiblement normal, et les nodosités hépatiques ne sont pas perçues. Par ailleurs, l'état général peut demeurer satisfaisant pendant une grande partie de l'évolution, et celle-ci peut parfois se montrer anormalement longue, chez un malade souvent jeune encore.

Parmi les nombreuses formes cliniques trompeuses ainsi réalisées, il en est deux qui nous intéressent à des degrés divers : celle où le tableau est celui d'un gros foie douloureux et fébrile, qui évoque un abcès du foie (amibien surtout) côtoie le sujet de notre thèse et nous ne ferons que la citer. Par contre, les formes cliniques réalisant le tableau d'une fièvre prédominante, sont pour nous beaucoup plus intéressantes.

Le cancer du foie, qu'il soit primitif ou secondaire, est volontiers fébrile; une fièvre modérée, autour de 38°, est fréquente. Mais dans certains cas la fièvre, par son importance et son caractère isolé domine le tableau clinique. Il s'agit souvent d'une température élevée, entre 39° et 40°, soit en plateau, soit plus souvent irrégulière.

A l'examen, le faciès est terreux, pâle, la langue sèche et trémulante. A l'examen abdominal, le foie peut ne pas être augmenté de volume. On pense à une infection indéterminée, à une septicémie, à une suppuration profonde.

Dans certains cas, le foie est légèrement débordant ; on pense alors à une cirrhose graisseuse d'HUTINEL et SABOURIN, ou à un abcès du foie. Mais l'évolution rapide et l'augmentation progressive de volume du foie lève les doutes sans tarder.

Pour poser le diagnostic positif en l'absence d'éléments anamnestiques de tumeur initiale et en l'absence de perception des éléments marronnés, on dispose d'éléments cliniques et para-cliniques.

Il faut savoir songer à cette redoutable affection de diagnostic difficile, même devant les tableaux les plus atypiques et les plus trompeurs. Ainsi, il faudra l'évoquer devant toute fièvre inexpliquée qui ne fait pas sa preuve, devant un tableau d'infection générale invitant à l'hémoculture. On songera au cancer secondaire du foie, devant tout abcès du foie d'allure plus ou moins typique dont la nature n'est pas encore élucidée, et devant un tableau de cirrhose fébrile.

Les éléments para-cliniques sont d'acquisition récentes et apportent le plus souvent la certitude. Représentés par la ponction-biopsie du foie guidée par la laparoscopie, celle-ci utile par ailleurs au diagnostic, et la laparophotographie, ils mettent souvent fin aux épineuses et décevantes discussions du diagnostic différentiel de jadis fondé sur les seuls éléments cliniques.

La ponction-biopsie du foie donnent très souvent des renseignements décisifs et rapides, en précisant l'existence du cancer secondaire du foie et souvent, en même temps, la nature et le siège du cancer primitif.

IV.- CANCERS DU REIN

Le cancer du rein est de toutes les néoplasies viscérales celui qui se manifeste le plus souvent par des formes fébriles pures et pose les diagnostics les plus délicats.

La fièvre y est fréquente, l'absence de douleurs presque hatituelle. Si une hématurie n'oriente pas sur cette étiologie, la néoplasie peut être méconnue et la fièvre peut se prolonger plusieurs mois, sans que rien n'attire l'attention vers la région rénale.

Cette pyrexie, de types variés, peut être le fait de l'infection surajoutée, revêtant dans certains cas l'aspect d'une pyélonéphrite plus ou moins latente, qui révélée, devra inciter à la méfiance chez un sujet après 40 ans. Elle appartient le plus souvent au groupe obscur des fièvres néoplasiques.

Le diagnostic du cancer rénal est essentiellement un diagnostic radiologique. Mais l'absence de toute modification du pyélogramme n'est pas un argument suffisant pour éliminer ce diagnostic.

Dans le cancer thermophile d'évolution rapide,la fièvre tombe après la néphrectomie et réapparaît en cas de métastase.

STATISTIQUES ET TRAVAUX DE BOTTIGER L.E. SUR LES FIEVRES DANS LE CANCER DU REIN

BOTTIGER L.E. - Fièvre d'étiologie inconnue - Fièvre dans le cancer du rein - Acta Medica Scandinavia - 2 Février 1957, t. CLVI

L'association de la fièvre avec des tumeurs rénales est un fait constaté depuis longtemps. Ce symptôme a été étudié en détail, pour la première fois, par ISRAEL (1911), bien qu'il ait été observé antérieurement. De nombreux auteurs ont depuis attiré l'attention sur la présence de l'hyperthermie dans les tumeurs du rein. Quand on recherche les patients avec une fièvre d'origine inconnue (F.U.O.) on rencontre invariablement un certain nombre de cas avec des tumeurs rénales, qui pendant des périodes plus ou moins longues sont restés non diagnostiqués, étiquetés "hyperthermie obscure" (Böttiger 1953, 1956).

Les séries présentes comprennent 136 patients avec des tumeurs rénales, hospitalisés dans les divers services du KAROLINSKA SJUKUSET (Stockholm) de 1940 à 1952. Au groupe fébrile, on attribuait les cas suivants :

Groupe 1 :

Cas subfébriles ou fébriles, chez lesquels l'opération était immédiatement suivie par une chutte nette de la température. Ce groupe comprend aussi les cas où une chute retardée de la fièvre était le fait de complications consécutives à l'opération, relatées dans les compte-rendus des cas (hémorragie, infection, etc...) ce qui masquait la disparition de la fièvre néoplasique.

Groupe 2.:

Cas avec fièvre persistant après l'intervention.

Groupe 3

Cas non opérés, et morts opératoires chez lesquels on ne nota aucune chute de la température.

Le groupe des "sans fièvre" comprenait tous les patients qui étaient apyrétiques pendant l'hospitalisation (groupe 5) ; et renfermant un sous-groupe spécial (groupe 4) constitué par certains patients qui étaient fébriles avant l'admission.

La tumeur rénale provoque le plus souvent une température très régulière entre 37° et 38°. Parfois, la fièvre est du type rémittent, normale le matin, autour de 38° le soir ; plus souvent, elle oscille autour de 37°5. Cette température typique a été constatée chez 27 des 28 femmes et chez 22 des 28 hommes. Dans

quelques cas on a relevé une fièvre élevée coïncidant avec des crises d'hématurie massive. En outre, il y a des cas de tumeurs rénales s'associant avec une fièvre périodique du type PEL-EPSTEIN.

Dans les cas traités chirurgicalement la température élevée fut observée à l'hôpital en moyenne 9 jours avant l'opération, au moins 4 à 5 jours. Pas moins de 17 % d'hommes et de 33 % de femmes ont présenté des températures typiques qui tombèrent après l'intervention. Ces cas représentent un quart (24 %) des séries totales. Cette classe de patients est la seule décrite chez laquelle la fièvre pouvait être surement attribuée à la tumeur (JOHNSSON 1954). Dans les séries de l'auteur, on trouva que la fièvre s'est produite chez les hommes dans 34 % des cas, chez les femmes dans 52 % des cas, soit dans un total de 56 cas (43 %).

Le principal symptôme qui engagea le malade à recourir à la visite médicale était l'hématurie, suivie dans l'ordre par la douleur et la fièvre. On peut souligner que la fièvre est plus souvent constatée qu'une tumeur palpable. Aussi, écrit l'auteur, pourrait-on reviser la triade classique "d'hématurie, douleur et tumeur palpable" en "hématurie, douleur et fièvre", typique d'un hypernéphrome. Pas moins de 16 patients (12 %) recherchèrent l'avis médical pour de la fièvre, et parmi ceux-ci 10 % furent admis avec le diagnostic de fièvre d'origine inconnue (BOTTIGER 1956). Ceci démontre que l'hyperthermie est assez souvent un symptôme initial et précoce, ce que certains auteurs ont antérieurement discuté.

Un autre but de la recherche a été de découvrir si une corrélation quelconque existait entre la présence de la fièvre et un certain nombre de différents facteurs pouvant logiquement influencer ou produire la fièvre. La répartition de l'âge est similaire tant dans les groupes fébriles qu'apyrétiques, la majorité des patients (environ les 2/3) se situant entre 50 et 70 ans.

Sexe : les hommes représentent 60 % du total des malades, 50% des cas fébriles et 67,5 % des cas apyrétiques. En comparant ces chiffres avec ceux de la fréquence relative de la fièvre chez les hommes (31 %) et chez les femmes (52 %) on déduit que les tumeurs rénales sont plus souvent accompagnées par l'hyperthermie chez les femmes que chez les hommes.

Il n'y avait pas de fréquence appréciablement plus grande d'urine infectée dans le groupe fébrile (23 % comparés aux 21 % des cas apyrétiques). En prenant seulement les patients dont la fièvre disparaît après l'opération, l'infection urinaire était présente dans 28 % des cas, comparée aux 21 % des cas du groupe

apyrétique. Cette différence n'est pas significative. D'autres constatations s'opposent à ce que l'infection urinaire soit considérée comme facteur pyrogène, car il y eut des patients dont la température est tombée après l'opération, et chez lesquels l'urine est restée infectée avant et après l'opération. D'autres, avaient une urine stérile avant l'intervention et ont montré une infection urinaire post-opératoire bien que leur température soit tombée. La régularité prononcée de la température d'un néphrome typique tend, selon l'auteur, à exclure l'urine infectée en tant que facteur causal ; l'absence presque totale de leucocytose tend à confirmer ce point de vue.

La présence de métastases a été souvent considérée comme une cause de la fièvre. A ce sujet, il est curieux de constater que les métastases étaient plus rares dans les groupes avec fièvre et chute post-opératoire de la température, que dans le groupe apyrétique. Il y eut aussi des cas de chute post-opératoire de la température malgré la présence de métastases.

La dimension de la tumeur ne semblait pas être en rapport avec la fièvre. Les constatations histologiques aussi, ne paraissaient pas avoir de rapport appréciable avec la fièvre.

La V.S. sanguine offre une relation nette entre son élévation et l'hyperthermie. Dans les cas fébriles avec une chute de température (groupe 1) la V.S. était, en moyenne près du double par rapport à celle du groupe apyrétique (94mm. et 48mm par heure). Etant donné que l'hyperméphrome s'associe avec une V.S. élevée, il faut souligner que pas moins de 50 malades (37 %) ont des valeurs au-dessus de 30mm par heure. JOHNSSON (1954) parmi d'autres, a déjà attiré l'attention sur cette constatation.

En résumé, la manifestation de l'hyperthermie n'est pas dépendante de la présence de l'urine infectée ou des métastases. L'unique facteur en rapport avec la présence de la fièvre est une V.S. considérablement accélérée. Cette observation peut donner une explication plausible de la pathogénie de l'hyperthermie. Les hypernéphromes sont souvent associés avec un modèle électrophorétique typique ; et, en particulier, ceux avec une sédimentation élevée montrent une augmentation appréciable des fractions alpha-2 et du fibrinogène (OLHAGEN 1947, 1954). Ces fractions sont également augmentées dans la désintégration tissulaire (dans les infarcissements et autres tumeurs malignes) et dans les maladies fébriles aiguës (la pneumonie et la pyélite).

Cependant, la fièvre est plus commune avec l'hypernéphrome qu'avec les autres tumeurs. De plus, les produits de désintégration des hypernéphromes ne paraissent pas être responsables de la fièvre, étant donné que celle-ci ne montre aucune corrélation avec les dimensions des zones nécrosées de la tumeur ; et, même un petit hypernéphrome avec du tissu vital, peut se présenter avec une vitesse maxima de sédimentation et de la fièvre. Une fièvre typique, de plus, peut accompagner des métastases d'hypernéphrome après ablation de la tumeur primitive. Il s'ensuit que l'hypernéphrome peut donner lieu à des modifications protéiniques, soit par production directe de protéine dans la tumeur, ou indirectement, en influençant les organes producteurs de protéine. Il est nécessaire, pour l'apparition de telles modifications, qu'il y ait une certaine quantité minima de tissu d'hypernéphrome, soit dans la tumeur primitive, soit dans les métastases. On peut concevoir que la fièvre puisse être causée soit directement par une des fractions protéiniques altérées ou par le même "facteur" inconnu qui donne lieu à des modifications protéiniques : un facteur, qui dans ce cas, peut influencer la production de protéines et les organes thermorégulateurs.

On a considéré que le pronostic des tumeurs rénales était plus mauvais dans les cas fébriles que dans les cas apyrétiques. Dans les séries de l'auteur, on n'a pas relevé une différence appréciable de survie entre le groupe fébrile et les autres, les chiffres étant respectivement de 19 à 21 mois. Il n'existait pas non plus de différence appréciable entre le groupe apyrétique et delui où la fièvre a disparu après l'opération. La survie moyenne a été pour ces derniers cas de 24 mois. La fièvre, du point de vue pronostique, n'est pas défavorable dans les tumeurs rénales et n'implique pas la présence de métastases.

Dans le service de médecine, neuf cas seulement ont eu leur diagnostic vérifié, six hommes et trois femmes. Six d'entre eux avaient de la fièvre, dont trois d'une manière typique. Parmi ces trois malades, l'un avait été longtemps hospitalisé comme cas de fièvre obscure ; un autre avait été envoyé avec le diagnostic de fièvre d'origine inconnue ; et le troisième avait été considéré par erreur comme une pneumonie, à cause de lésions pulmonaires diffuses (ultérieurement constatées comme étant des métastases) et hyperthermie.

A noter, que pas moins de quatre cas de tumeur du rein gauche, furent admis dans divers services, interprétés à tort comme splénomégalie et soumis à des examens hématologiques, etc..., avant que le diagnostic ne fut finalement établi. A mentionner, à ce point de vue, qu'ISRAEL (1911) avait décrit un cas de tumeur

rénale qui avait été considéré comme une splénopathie paludéenne à cause de la présence d'une fièvre.

A remarquer que même des examens urographiques intra-veineux répétés peuvent parfois montrer des conditions normales malgré la présence d'une tumeur rénale. Ceci a été nettement indiqué par OLHAGEN (1954) dans son cas, où six examens urographiques se sont montrés négatifs ; un autre cas dans le service médical, où deux tels examens se sont montrés négatifs. Dans l'intervalle, entre ces examens, la ponction du foie révéla une métastase de tissu d'hypernéphrome.

Comme l'a souligné OLHAGEN (1954), il y a deux progrès récents qui peuvent faciliter le diagnostic : notamment, l'électrophorèse du plasma, et une aortographie sélective (SELDINGER, 1953 ; EDHOLM & SELDINGER, 1956).

L'auteur finalement conclut :

- La fièvre est souvent le symptôme initial des tumeurs rénales engageant le malade à consulter le médecin dans 12 % des cas.
- La fièvre est présente dans plus de 40 % de tous les cas de tumeur rénale ; elle disparaît après l'intervention dans 24 % des cas.
- La triade "hématurie, douleur et fièvre" semble mieux adaptée que la triade classique "hématurie, douleur et tumeur palpable".
- La fièvre ne paraît pas constituer un symptôme de pronostic défavorable.
- La présence de la fièvre n'est pas en rapport avec une urine infectée ou des métastases.
- Il y a un rapport défini entre la présence de la fièvre et une sédimentation considérablement élevée.
- Les cas de fièvre d'origine inconnue doivent être examinés en ce qui concerne une éventuelle tumeur rénale. Ici, les adjuvants diagnostiques à employer sont l'électrophorèse du plasma et une aortographie sélective.

CANCER DE LA PROSTATE

Trop souvent posé à l'occasion d'une métastase osseuse ou pulmonaire, le diagnostic de cancer de la prostate est très souvent méconnu, surtout lorsqu'il se masque sous une symptomatologie trompeuse, ou lorsqu'il ne se traduit que par des troubles de l'état général, amaigrissement surtout.

Souvent une néoplasie osseuse évolue silencieusement, dont il faut préciser la source ; la prostate est 9 fois sur 10 la grande responsable bien avant le testicule, le rein, le corps thyroïde.

Pourtant c'est un cancer assez fréquent, même s'il n'atteint pas les affirmations de MOORE, selon lesquelles il existe chez 21 % des hommes de plus de 40 ans. Mais il est très souvent latent.

Le diagnostic de cancer de la prostate repose sur quatre éléments principaux :

1.- Les signes fonctionnels et généraux

a) Les troubles mictionnels en constituent l'essentiel. Ils sont explicites s'il s'y associe les notions suivantes :
- une notion d'âge (avant 50 ans ou après 70 ans)
- l'existence d'hématuries spontanées
- des algies diverses : périnéales, pelviennes, péniennes, sciatiques vertébrales ou diffuses.

b) un oedème des membres inférieurs unilatéral ou bilatéral

c) un amaigrissement

d) parfois des adénopathies rétro-crurales

2.- Le toucher rectal

Le cancer de la prostate a en effet un début souvent postérieur. Il n'envahit l'urètre et le col vésical que tardivement ; les troubles de la miction qu'il détermine sont donc tardifs. Entre temps, les métastases osseuses ont

le temps de se produire.

Le T.R., temps capital de l'examen doit être systématiquement pratiqué chez tout malade consultant ayant atteint la quarantaine. Ses données ne sont pourtant pas toujours faciles à interpréter et donnent, selon COUVELAIRE 29 % d'erreurs. On peut observer :

a) une simple hyperplasie diffuse et élastique : l'examen évoque plutôt un adénome prostatique, mais selon DENOT, 13 à 20 % des tumeurs prostatiques sont en réalité des cancers.

b) une induration unie ou multinodulaire. Il s'agit d'adéno-carcinome. Le diagnostic est plus facile, mais il peut se poser avec un processus inflammatoire. Il repose dans les cas heureux : sur la perception d'une zone de tissu élastique entre le doigt et le noyau (la prostatite est en effet toujours diffuse) et sur l'absence de signes infectieux anamnétiques (absence d'urétrite ou d'épididymite récentes), urinaires (absence de pus) et sanguins (absence de leucotytose). Aucun de ces signes n'est pourtant certain ; la coexistence de lésions inflammatoires et malignes est d'ailleurs possible.

c) Une infiltration squirheuse : elle s'accompagne d'une asymétrie des lobes ; la dureté ligneuse entraîne la conviction.

3.- La radiographie urinaire

Urétérographie rétrograde, vésiculo-déférentographie, urographie. Dans certains cas douteux, elle apporte un complément d'information indispensable au diagnostic.

4.- Les données du laboratoire

a) Dosage des phosphatases : le taux normal des phosphatases acides ne dépasse pas 5 unités Plumel, il peut s'élever considérablement au cours de l'évolution du cancer prostatique, atteignant ou dépassant 100 unités. NESBIT & BAUN, étudiant 1.150 observations, trouvent les phosphatases augmentées dans 20,5 % des cancers évoluant sans métastases, et dans 65,6 % des formes métastatiques.

Par la méthode Bodansky, le diagnostic est certain au-dessus de 12 Unités B., il est probable entre 8 et 12 ; mais il ne peut être écarté lorsque le taux est normal aux environs de 4 unités. Sur 200 observations de cancers confirmés, R. COUVELAIRE trouve en fait 32 % de dosages normaux et 41 % de résultats incertains.

Les causes d'erreur sont peu importantes. LONDON, Mc HUGH et HUDSON signalent l'inhibition possible de l'enzyme dans certaines conditions dont l'hyperthermie est le plus importante. Chez des malades porteurs de métastases, l'hyperthermie provoquée par l'injection de chlorpromazine peut amener une ascension des phosphatases qui affirme le diagnostic.

La constatation d'une phosphatasémie acide élevée garde donc toute sa valeur diagnostique, cependant qu'une phosphatasémie normale ne permet pas de rejeter le diagnostic de cancer prostatique.

Les phosphatases alcalines peuvent être augmentées en dehors du cancer prostatique, leur augmentation traduit le plus souvent la lyse ou le remaniement osseux.

L'étude des variations comparées des deux enzymes peut éclairer un diagnostic difficile. Ainsi, dans le cancer métastatique, on notera une élévation importante des phosphatases acides et une élévation modérée des phosphatases alcalines ; tandis que la maladie de PAGET se caractérisera par un taux élevé de phosphatases alcalines et une augmentation modérée des phosphatases acides.

b) Cyto-diagnostic sur les frottis

c) Ponction-biopsie

5.- Les épreuves thérapeutiques ont une place plus modeste dans le diagnostic du cancer de la prostate.

a) Les anti-inflammatoires ont pour but d'éliminer les phénomènes d'adénomite, de prostatite par les traitements correspondants, mais la perte de temps inhérente à cette expérience reste dangereuse.

b) L'épreuve thérapeutique par les oestrogènes est à déconseiller formellement en raison des inconvénients qui lui ont été reconnus.

En effet, le traitement d'épreuve par les oestrogènes à toute chance de ramollir une zône suspecte ; il engage sérieusement et aveuglément l'avenir ; il n'empêchera pas une adénomite ou une prostatite d'être modifiées spontanément et de faire croire à un cancer qui n'existe pas. Ce doute sera terrible pour le sujet et pour le chirurgien qui aura à opérer.

L'amélioration provoquée par le traitement hormonal dans le cancer prostatique est parfois spectaculaire ; elle est si complète qu'elle confère à la guérison

et le diagnostic rétrospectif du cancer prostatique peut être mis en doute par les cliniciens qui n'ont pas assisté au début de la maladie.

Spontanément, le cancer de la prostate est en soi longtemps silencieux et se démasque soit par des troubles urinaires évocateurs, soit par des manifestations à distance d'origine métastatique.

La symptomatologie générale est parfois atypique et d'autant plus trompeuse qu'elle peut être la seule traduction du cancer prostatique, sans qu'aucun trouble fonctionnel local ne vienne attirer l'attention sur l'appareil génito-urinaire.

En effet, il est fréquent que les manifestations urinaires soient absentes ou discrètes dans certaines formes de cancer à extension périphérique ouprécocement métastatiques ; des douleurs sacrées ou pelviennes, crurales, rachidiennes, et en particulier une sciatique, en l'absence du toucher rectal qui aurait révélé leur origine véritable, sont alors trop longtemps et trop souvent mises sur le compte de rhumatismes ou d'arthrose.

D'autres fois, les manifestations algiques diverses sont noyées par une symptomatologie générale inhabituelle et trompeuse, fièvre prolongée du type ondulant plus ou moins net, associée fréquemment à une altération de l'état général unissant à des degrés divers : amaigrissement, asthénie, anorexie, vagues troubles digestifs et anémie variable.

Les algies sacrées, pelviennes, sciatiques ou autres accusent souvent au départ, une recrudescence lors des épisodes fébriles, pour s'atténuer et se calmer pendant les périodes d'apyréxie. Ces algies qui auraient pu être caractéristiques en d'autres circonstances, peuvent ici contribuer à faire errer le diagnostic.

C'est de parti-pris qu'il faut pratiquer à tout malade ayant dépassé la quarantaine un toucher rectal ; celui-ci peut méconnaître le cancer, quand ce dernier se démasque à un stade précoce et que manque l'extension périprostatique.

Dans d'autres cas, on découvre une prostate augmentée de volume avec quelques noyaux ou placards indurés et douloureux, mais cela ne suffit pas pour diagnostiquer le cancer. Si le diagnostic d'adénome ne se discute pas, une prostatite chronique parfois lithiasique, un adénome compliqué d'adénomite peuvent parfaitement donner le change. Le doigt le plus averti peut se tromper et le verdict est trop grave pour ne reposer que sur l'impression tactile du moment.

Il faudrait étayer l'hypothèse du cancer de la prostate par un ensemble de méthodes de valeur différente ; urétroscopie, urétrographie, dosage du taux des

phosphatases acides biopsie, résection endoscopique ou ponction au trocart par voie rectale, radiographie sans préparation du squelette pelvien.

Dans les cas les plus nombreux, un diagnostic sûr peut être porté, sanctionné aussitôt par une thérapeutique (oestrogènes de synthèse) qui provoque une amélioration générale et locale spectaculaire.

Dans d'autres cas, plus rares, surtout ceux dont la symptomatologie trompeuse est au premier plan, sans qu'il existe une association de signes locaux qui auraient pu orienter le diagnostic, tous les examens, toucher rectal compris, et toutes les recherches restent sans résultat.

Le dosage de phosphatases acides entre autres, peut révéler un taux normal ; et les radiographies du bassin et du squelette à côté des aspects métastatiques de type ostéoplasique ou ostéolytique évocateurs, peuvent réaliser des aspects plus banaux de décalcification diffuse ou localisée.

S. de SEZE, FLAMAND et DESMICHELLE dans une étude de la V.S. dans les cancers secondaires des os, concluent à une accélération constante et presque toujours importante de la V.S. Cette accélération est produite par la métastase osseuse indépendamment du cancer originel. Elle est indépendante du degré d'anémie ou d'infection qui peut ou non l'accompagner.

Cette accélération de la V.S. est plus importante en moyenne que dans les tuberculoses osseuses (et notamment le mal de Pott). La V.S. de la 1ère heure est beaucoup plus accélérée que dans les ostéoporoses.

Cette notion pourra quelquefois servir à orienter le diagnostic par exemple dans certains cas de diagnostic différentiel entre cancer vertébral et ostéoporose vertébrale douloureuse.

Plutôt que d'instituer une hormonothérapie d'épreuve criticable et engageant trop souvent aveuglément l'avenir, le diagnostic du cancer de la prostate n'étant presque jamais un diagnostic d'urgence ; il semble préférable, lorsque les explorations précipitées n'ont pu trancher, de surveiller l'évolution pendant quelques semaines.

Souvent, des signes nouveaux apparaîtront, soit des signes urinaires inexistants auparavant, soit l'apparition, au cours d'un état fébrile inexpliqué, d'une sciatique à évolution traînante ou à rechutes associée parfois à d'autres atteintes osseuses inflammatoires et algiques, qui orienteront le diagnostic et feront

rechercher avec plus de minutie et plus de moyens appropriés mis en oeuvre, le cancer ainsi suspecté.

Ailleurs, à la lumière de ces données nouvelles, une radiographie paraissant jusque là banale, sera examinée avec une nouvelle attention et tels détails jugés négligeables ou passés inaperçus auront brusquement une valeur et une signification nouvelles.

On n'hésitera pas à demander à nouveau des clichés sous plusieurs incidences des régions osseuses touchées par les locatisations métastatiques du cancer prostatique ; os du bassin, râchis, crâne, côtes, clavicule, os longs.

Au bout de quelques semaines d'évolution, une prostatite et une adénomite contrairement au cancer, ne restent pas égales à elles-mêmes pour le doigt explorateur. Cette épreuve du temps, permettra toujours, avec les recoupements des examens de spécialité, d'affirmer le diagnostic sans engager la responsabilité du médecin et parfois, inutilement, l'avenir du malade.

L'évolution spontanée du cancer de la prostate est sous la dépendance à la fois de son retentissement sur l'appareil urinaire et de son extension métastatique, plus rapide chez le jeune, plus lente chez le sujet âgé. Elle aboutit à la mort dans un délai moyen de trois ans, mais une survie de cinq ans et plus n'est pas exceptionnelle.

Le traitement ne sera que palliatif dans la majorité des cas, le cancer ne se révélant qu'à un stade déjà tardif, tant est rapide son évolution locale.

Ce traitement palliatif vise à améliorer et à prolonger la survie du malade en le mettant à l'abri des dangers, des complications urinaires ; il est à base d'oestrogènes de synthèse administrés par voie buccale, et dont la posologie empirique est arbitrairement fixée.

A titre indicatif, il semble qu'il y ait intérêt à commencer le traitement par une cure d'attaque de quelques semaines avec des doses élevées : 50 à 100 mg. par jour de distilbène par exemple, et de poursuivre le traitement par des doses plus faibles, 5 à 10 mg. par jour.

Les réactions du malade, les dosages des phosphatases et les effets cliniquement constatés du traitement peuvent, dans une certaine mesure, permettre d'apprécier la dose efficiente.

Ce traitement hormonal agit sur l'état général, avec reprise de l'appétit, gain pondéral, et permet souvent une activité normale. Il diminue ou supprime les douleurs, que celles-ci soient en rapport avec une extension locale ou une métastase rachidienne et, ceci parfois très rapidement, d'une façon spectaculaire, même et peut-être surtout dans les cas avancés du cancer.

Il améliore les troubles urinaires. Dans la majorité des cas, cette efficacité sur les troubles fonctionnels et généraux engendrés par le cancer de la prostate marche de pair avec une régression du volume de la prostate et de la dureté de sa consistance, à telle enseigne qu'il est parfois difficile, voire impossible, d'affirmer l'existence même du cancer chez un sujet traité depuis un certain temps.

Manifeste est l'action de l'hormonothérapie sur les métastases ganglionnaires, pulmonaires et hépatiques, dont elle peut amener une complète régression. Plus difficile à interpréter est son rôle sur les ostéodystrophies osseuses rencontrées au cours du cancer prostatique et qui ne sont pas toujours des métastases vraies.

Mais si le traitement hormonal a transformé la survie en la rendant "confortable" et l'a souvent même prolongée, chez nombre de malades porteurs d'un cancer de la prostate, son action n'est que temporaire et après un temps plus ou moins sans que réapparaissent toujours les manifestations pénibles du cancer, s'installe une cachexie progressive qui aboutit à la mort.

La cause de cet échec est diversement interprété et on doit admettre, plutôt qu'un épuisement des effets du traitement, l'apparition d'une résistance acquise du cancer, qui entre alors dans la catégorie des cancers de la prostate "androgènes indépendants" qui, dans 15 à 20 % des cas, se montrent d'emblée non influencés par le traitement hormonal.

VI.- CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES

Le cancer broncho-pulmonaire peut débuter et se traduire assez longtemps au cours de son évolution par une symptomatologie générale polymorphe et trompeuse, sans que rien n'attire l'attention vers les poumons.

Ainsi, il peut n'y avoir quune atteinte isolée de l'état général et l'attention du clinicien sera attirée par des symptômes tels qu'une anorexie, un amaigrissement, une asthénie surtout, avec une température subfébrile sans cause évidente. HUGUENIN, OUDET, LE MELLETIER ont rapporté des cas de ce genre. LEMOINE a observé de tels débuts dans 9 % de ses observations.

Certains sont monosymptômatiques ; il en est ainsi d'une hyperthermie isolée.

Ces symptômes généraux font, par routine, penser à la tuberculose et pratiquer un cliché thoracique. C'est souvent celui-ci qui redresse l'hypothèse initiale.

Un néoplasme latent peut être révélé par des métastases cérébrales ou par une thrombose veineuse périphérique, parfois par des thrombo-phlébites récidivantes et migratrices.

Ces localisations secondaires peuvent avoir comme traduction une hyperthermie plus ou moins prolongée et sont dans certains cas latentes aussi comme le néoplasme originel, soulevant des problèmes diagnostiques difficiles, multiples et successifs;

Le plus souvent, le diagnostic passera par plusieurs étapes :

La première, clinique, étant l'étape de suspicion (selon l'expression de BARIETY).

Elle conduit à l'examen radiologique, soit devant des manifestations respiratoires, soit devant des manifestations polymorphes extra-thoraciques.

Dans un certain nombre de cas, les signes radiologiques précédant les signes cliniques, le cancer est latent et la découverte à l'examen radiologique, systématique.

La radiographie est en effet le 2ème temps essentiel de l'examen, attendu que l'examen stéthacoustique est pauvre et que les réactions biologiques, en dehors de l'accélération marquée de la vitesse de sédimentation, sont de peu de secours.

L'étape radiologique du diagnostic est une étape d'orientation dans 75% des cas

Les documents radiologiques permettent de préciser le siège et l'extension de la tumeur. Les images observées peuvent être dues à la tumeur elle-même, mais elles traduisent souvent des lésions d'emprunt qui se sont développées dans le territoire broncho-pulmonaire intéressé, d'origine mécanique ou infectieuse le plus souvent, exagérant dans une grande proportion l'image propre du cancer.

Cette symptomatologie de surcroît explique les modifications parfois rapides des images, leur remaniement, leur régression, leur disparition même sous l'influence de la thérapeutique anti-infectieuse.

Ces faits sont très importants dans la pratique courante et il faut pouvoir recourir aux diverses méthodes radiologiques : radiographies standard face et profil, tomographies frontales, frontales obliques, horizontales, bronchographie lipiodolée, médiastinographie gazeuse, angiographie, etc...

Beaucoup de ces techniques ne sont pas utilisées dans la pratique quotidienne mais elles doivent intervenir pour confirmer un diagnostic hésitant et aussi pour étudier l'extension des lésions et en préciser l'opérabilité.

Il faut insister sur l'importance des documents de profil, souvent indispensables pour montrer l'image d'une tumeur et en préciser le siège ; sur la valeur aussi des tomographies en coupes serrées épousant l'axe des bronches et donnant ainsi des informations sur leur calibre normal ou pathologique.

Les radiographies en inspiration et en expiration, ou plus simplement, la radioscopie peuvent mettre en évidence un balancement du médiastin en cas de sténose par néoplasie bronchique, alors que les plages pulmonaires sont normales.

Les images les plus caractéristiques pouvant être révélées par la radiologie, sont les images à projection hilaire ou juxta-hilaire. Il s'agit d'opacités hémisphériques, arrondies ou polylobées, dont la partie interne se perd dans l'ombre médiastinale, tandis que la limite externe est tantôt nettement dessinée, tantôt irrégulière et déchiquetée. L'aspect est généralement dense et homogène.

Il peut exister par ailleurs des opacités systématisées traduisant un trouble de la ventilation, des opacités arrondies intra-parenchymateuses, des images caverneuses et diverses autres images plus rares et moins caractéristiques.

Bien des affections au premier rang desquelles se place la tuberculose pulmonaire, peuvent provoquer la plupart de ces aspects. Aussi la progression du diagnostic comporte-t-elle la recherche répétée du B.K.

Le diagnostic repose en fait sur deux examens essentiels : la broncoscopie et la biopsie.

La bronchoscopie dont l'intérêt est considérable dans les cancers juxta-hilaires, donne un résultat dans 80 % des cas entre des mains averties. Complétée par la biopsie, elle permet souvent d'affirmer le diagnostic.

Le cyto-diagnostic des secrétions bronchiques prélevées par aspiration ou examinées dans les trois jours qui suivent la bronchoscopie est une méthode très sensible, qui permet de mettre en évidence des cellules néoplasiques dans 75 % des cas même dans les cancers périphériques.

Autres examens cliniques de moindre importance

La bronchographie lipiodolée ne donne que des renseignements d'une valeur limitée. Il en est de même pour les tests hématologiques. On s'est beaucoup intéressé ces dernières années, aux modifications de la V.S. globulaire. Il est incontestable que cette vitesse est fréquemment accélérée dans le cancer broncho-pulmonaire. Parfois l'accélération n'a rien qui puisse surprendre ; il s'agit d'un sujet manifestement infecté, fébrile, ayant un syndrome de suppuration pulmonaire ; l'accélération de la vitesse n'ajoute rien à ce que l'on savait. Mais d'autresfois, c'est chez un sujet apyrétique, sans syndrome suppuratif, que cette accélération est trouvée ; une telle perturbation chez un patient porteur d'une image pouvant être la traduction d'un cancer, fournit un argument en faveur de ce dernier.

Mais il s'en faut que cette accélération soit constante ; quand elle existe elle peut révéler d'autres états pathologiques. Il serait donc dangereux d'attribuer à cette recherche biologique une valeur diagnostique réelle.

On ignore d'ailleurs pourquoi la V.S. est parfois accélérée ; sans doute l'est-elle électivement par des cancers évolutifs en pleine prolifération ; son accélération constituerait donc un élément de fâcheux diagnostic . Mais d'autres facteurs doivent intervenir, qui sont imparfaitement connus.

Dans une communication faite à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, MM. R. KOURILSKI, G. DEGROIX, et H. LUWOS traitent les problèmes posés par l'étude de la V.S. globulaire dans les cancers broncho-pulmonaires. Ils constatent la fréquence de l'accélération de la V.S. et en tirent des indications diagnostiques.

Contrairement à l'opinion courante, cette accélération n'est pas due exclusivement à l'infection et à l'anémie concomittantes ; l'intervention d'autres facteurs rendent le problème plus complexe.

Les auteurs tirent comme conséquences cliniques : l'utilité de cette notion de l'accélération de la V.S. Celle-ci, comparativement à la température ainsi que la discordance entre ce phénomène et l'absence de modifications parallèles du taux d'haptoglobine, constitue au cours d'une affection pulmonaire subaiguë ou chronique non spécifique un argument en faveur du cancer.

Les autres tests, comme l'électrophorèse du sérum ne renseignent pas davantage. La numération globulaire permet d'apprécier le degré d'infection. Parfois, une éosinophilie est notée.

Il n'existe malheureusement pas à notre connaissance de tests biologiques, qu'ils soient immunologiques ou autres, permettant de porter avec certitude le diagnostic de cancer.

Synthèse des examens

Les moyens qu'on peut mettre en oeuvre pour parvenir au diagnostic de certitude de cancer sont donc nombreux. Parmi eux, la bronchoscopie garde sa place de premier plan ; mais n'est pas toujours immédiatement efficace. L'expérience montre que dans les cancers découverts à leur période pré-clinique, la bronchoscopie ne donne souvent aucun renseignement direct. Un de ses intérêts est toutefois de permettre avec de grandes chances de succès une aspiration bronchique et une étude cytologique. On peut dire que sur les cancers tels qu'on les découvre aujourd'hui la radiologie incline vers le diagnostic, la bronchoscopie n'apporte pas toujours la confirmation directe et la preuve de cancer est donnée par le cyto-diagnostic des expectorations.

Dans le faisceau d'arguments ainsi réunis, le clinicien doit garder le droit de conclure. Hors le cas d'un résultat formel de biopsie, il a le devoir de récuser un résultat, qui ne cadre pas avec ses constatations.

Inversement, s'il a des raisons de suspecter hautement un cancer, il doit faire répéter les investigations telles que bronchoscopie et examens cytologiques ; il peut d'ailleurs faire renouveler les examens cytologiques en dehors des bronchoscopies

Les traitements d'épreuve, qu'ils soient banalement anti-infectieux ou anti-tuberculeux, sont de peu de valeur. L'action apparente d'un traitement tuberculeux ne permet pas d'éliminer le cancer ; un traitement anti-infectieux banal peut surtout rendre plus aisé un diagnostic cytologique.

Quant à la thoracotomie exploratrice, ce n'est qu'exceptionnellement qu'on sera en droit de la pratiquer sans avoir une présomption diagnostique suffisante. En pratique, elle consistera en effet en une lobectomie suivie d'examen histologique extemporané et éventuellement complétée en une pneumectomie.

L'existence d'un cancer broncho-pulmonaire une fois reconnue, encore faut-il en préciser les indications thérapeutiques, déterminer s'il s'agit d'un cancer primitif ou secondaire. En plus des commémoratifs et du tableau radio-clinique, les renseignements fournis par l'histologie et la cytologie peuvent aider à faire cette différenciation, mais ils manquent souvent de précision à cet égard ; c'est lorsque ces examens concluent à un adéno-carcinome que la présomption de la nature secondaire est la plus grande.

Par ailleurs, la notion du sexe a une grande importance, le cancer primitif des bronches étant très rare chez la femme ; aussi chez elle doit-on rechercher avec le plus grand soin un cancer mammaire,utérin, thyroïdien, digestif.

Chez l'homme, au contraire, le cancer bronchique primitif est d'une haute fréquence. Par système on doit rechercher des signes d'un cancer originel qui peut être notamment rénal, prostatique, testiculaire, digestif. Le dosage des phosphatases acides peut faire incliner le diagnostic pour une origine prostatique, la fixation de l'iode radio-actif pour une origine thyroïdienne.

Ces investigations, la palpation des testicules, des glandes endocrines, le toucher rectal ne trouvant rien de particulier, force est de passer à des investigations radiologiques systématiques des différents organes (essentiellement rénal et digestif).

Cette recherche du cancer originel est le plus souvent décevante, même chez un sujet atteint manifestement de cancer secondaire. Aussi est-il permis de penser que, devant un cancer broncho-pulmonaire isolé, lorsque l'examen clinique ne montre rien d'anormal, cette étude radiologique systématique, quel que soit son intérêt théorique, a peu d'efficacité pratique.

3.- MALADIES DU COLLAGENE

A.- GENERALITES

L'individualisation de ce cadre est récente et une connaissance tous les jours plus approfondie des affections qui en font partie revient au mérite des nombreux chercheurs qui se penchent sur les arides problèmes posés par toutes les collagénoses.

Quoique suspecté depuis assez longtemps déjà par plusieurs auteurs successifs, le rôle dans la pathologie de l'altération du tissu collagène est dû au mérite de KLEMPERER. Cet auteur, en partant de l'étude du Lupus erythémateux disséminé, émit l'hypothèse avec POLLAK et BAEHR, en 1941, que la lésion morphologique du L.E.D. à la base du processus était une dégénération du tissu collagène. De plus, il soutenait que cette atteinte était progressive et généralisée à tout l'organisme, présentant néanmoins une prédilection pour certains territoires. A côté de l'atteinte des fibres conjonctives dans la génèse de la nécrose fibrinoïde, ces auteurs soulignaient l'atteinte concomittante de la substance fondamentale.

En Mai 1942, ces mêmes auteurs publient "Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupul erythematosus and diffuse scleroderma" ; le tissu conjonctif est envisagé comme un véritable système biologique fonctionnel possédant sa pathologie propre, où sont incluses de nombreuses affections et en premier lieu le lupus érythémateux et la sclérodermie.

Le cadre des collagénoses devait s'enrichir assez rapidement de l'acquisition de la périartérite noueuse, du R.A.A., de la P.C.E. et de la dermatomyosite.

Les progrès techniques accomplis dans l'histologie et la biochimie permirent en partant de ces données de faire l'étude des lésions du tissu conjonctif et de mettre en évidence l'atteinte de la substance fondamentale qui est même prédominante. Ces diverses recherches permirent de retrouver la lésion anatomo-pathologique commune aux diverses collagénoses : la turgescence fibrinoïde. Cette réaction physico-chimique consiste dans la dépolymérisation de la substance fondamentale. Celle-ci est formée par l'association de mucopolysaccharides et de protéines donnant un gel amorphe (phénomène chimique de polymérisation), grâce à l'intervention de nombreux facteurs (enzymes, hormones, vitamines, etc...)

La dépolymérisation se produit sous l'influence de nombreux facteurs provoquants : l'hypérergie qui avait été considérée responsable de la production des lésions anatomo-pathologiques des diverses collagénoses n'est pas la seule, loin de là, à être incriminée ; il s'y associe la toxicose, les chocs, l'infection, la malnutrition et l'intervention de facteurs de dépolymérisation : enzymes dépolymérisants (hyaluronidases, collagénases), facteurs hormonaux surtout (ovaires et hypophyse), et le manque de secrétion des fibroblastes.

A la turgescence fibrinoïde, lésion anatomique commune des diverses réticuloses, il s'associe dans chacune d'elles, une réaction seconde : nodule d'Aschoff dans le R.A.A., granulome inflammatoire avec angiogénèse et sclérose dans la P.C.E. alors que la réaction est presque cellulaire dans le L.E.D. et la P.A.N. Cette diversité dans les réactions s'explique à la notion de la multiplicité des facteurs intervenant dans la dégradation de la substance fondamentale du tissu conjonctif.

Dans un rapport à la Société Française de Neurologie, en 1955, le Professeur GARCIN disait qu'il n'était pas encore possible de relier en une synthèse étiopathogénique d'ensemble les diverses maladies du collagène, malgré la compréhension du mécanisme physio-pathologique des altérations anatomiques du tissu conjonctif propres à ces affections.

Il existe actuellement plusieurs maladies du collagène assez bien démembrées groupant un ensemble symptomatique assez évocateur si on évoque ces étiologies et où les données complémentaires permettent souvent d'affirmer ces affections. Les principales de ces collagénoses sont la P.A.N., le L.E.D., les Dermatomyosites et la Sclérodermie. Cette dernière maladie est une transformation scléreuse du collagène lui-même et il existe une atteinte habituelle et prédominante de la peau.

Les trois autres affections et surtout la P.A.N. et le L.E.D. présentent des lésions généralisées, diffuses, multifocales et disséminées. Elles sont fréquemment responsables de déterminations viscérales multiples et variées. Assez souvent ces maladies empruntent un aspect plus ou moins éloigné de leurs formes habituelles suivant la symptomatologie observée. D'autres fois, ces maladies évoluent avec une symptomatologie trompeuse ou seulement se traduisent par une fièvre prolongée associée à une altération de l'état général.

Il existe des formes de passage entre ces affections mêmes et entre elles et les rhumatismes inflammatoires : R.A.A. et P.C.E. Ces faits de transition difficiles à classer, rendent les frontières nosologiques de ces divers affections imprécises mais sont un argument de plus en faveur de ce cadre des maladies des collagènes. Il a été ainsi décrit de nombreux syndromes et de nombreuses formes intermédiaires dont l'appartenance à l'une ou à l'autre de ces affections est très controversée ; ce sont entre autres : la granulomatose de Wegener, certaines formes de P.A.N. et de L.E.D., certaines formes de R.A.A., et de P.C.E. d'allure grave, certaines variétés de dermatomyosite, de polymyosite et de sclérodermie, certains accidents du type allergique, etc...

L'intrication ou la succession d'une de ces formes de passage avec les formes habituelles, l'association ou la succession de formes habituelles entre elles ou avec les rhumatismes inflammatoires, donnent une idée de la complexité des problèmes posés par les "collagénoses". Ce cadre actuellement en plein essor, subit un remaniement continuel qui tend à éclairer les nombreuses inconnues qu'il comporte surtout dans son étio-pathogénie. Les investigations et les recherches actuelles tendent aussi dans un effort de synthèse à démembrer à côté des affections principales bien définies, de nouvelles entités assez cohérentes, capables de grouper les nombreuses observations dont la littérature médicale fourmille et où la multiplicité des dénominations révèle bien l'incertitude qui les entoure.

Plusieurs auteurs ont décrit un syndrome biologique plus ou moins complet, découvert par l'examen systématique chez des personnes apparemment saines, ne présentant aucun trouble ou signe par ailleurs à l'examen qui soit évocateur d'une collagénose. Ce syndrome biologique est identique à celui qu'on observe dans quelques-unes de ces affections et serait quelquefois réductible par la corticothérapie. L'existence de ces faits est assez troublante et montre combien d'obscurité persiste encore sur le groupe des collagénoses.

B.- COLLAGENOSES

1.- PERIARTERITE NOUEUSE ou MALADIE DE KUSSMAUL-MAIER

Des quatre grandes collagénoses, la maladie de KUSSMAUL est la plus délicate à caractériser à cause de la diffusion possible des lésions histologiques élémentaires et de leur expression clinique déconcertante. Ceci explique le commentaire de POGER qui écrivait : "Il n'y a pas dans la littérature, deux observations absolument superposables de complications nerveuses de la périartérite noueuse".

Maladie vasculaire par essence, la périartérite noueuse peut frapper les territoires les plus inattendus et, on pourrait presque affirmer sans exagération, qu'il est rare d'observer deux cas absolument semblables dans leur symptomatologie et leur évolution, réalisée par cette affection. Les nombreuses recherches effectuées surtout ces 20 dernières années ont permis une meilleure connaissance de cette maladie, et ont mis en valeur le rôle des agressions allergiques parmi les événements qui contribuent à la provoquer.

Il existe cependant des formes, rares, de périartérite noueuse diffuse d'emblée dont le diagnostic s'évoque sans peine : fièvre prolongée, cachexie rapide; traversée de douleurs excruciantes, multinévrites, phénomènes vasculaires d'évolution galopante suffisent, en raison même de leur intrication, à évoquer le diagnostic.

Et, lors d'une onde évolutive, la poussée nodulaire, aisément perceptible, appelle la confirmation sans équivoque des biopsies.

Dans les autres formes, beaucoup plus fréquentes, il est un certain nombre de symptômes qui se retrouvent, non pas constamment, mais généralement dans la plupart des cas.

Parmi ces symptômes, ce sont les phénomènes infectieux qui sont, en général, les premiers en date. La fièvre est continue ou rémittente, tantôt oscil-

lant entre 38° et 40°, tantôt ne dépassant pas 38°. Le pouls est rapide. Le malade maigrit, se plaint d'une grande fatigue, a des frissons et souvent de la céphalée et des vertiges; il est pâle et des sueurs contribuent à l'affaiblir encore.

On cherche en vain la cause de cet état fébrile ; parfois on croit la trouver parce qu'il existe des troubles digestifs, une angine, ou bien des douleurs articulaires ou périarticulaires.

Les phénomènes douloureux sont parmi les plus importants. Les algies peuvent être localisées ou diffuses ; elles peuvent prédominer soit aux membres supérieurs soit aux membres inférieurs, soit au tronc. La région épigastrique est fréquemment en cause. Ces algies, variables dans leur intensité, peuvent suivre le trajet d'un nerf, mais siègent surtout dans les muscles, les tendons, parfois au voisinage d'une articulation.

Les signes abdominaux et digestifs sont fréquents. Ces symptômes sont d'apparence banale le plus souvent, mais parfois débutent brutalement simulant entre autres une affection abdominale chirurgicale.

Les signes hématologiques sont caractérisés par l'anémie avec leucocytose, assez constante et qui entraîne une pâleur très marquée, pour une déglobulisation modérée (entre 2.500.000 et 3.500.000) et une valeur globulaire normale ou subnormale.

La leucocytose qui ne manque presque jamais, varie entre 10.000 et 50.000 éléments. La polynucléose est constante. L'éosinophilie elle-même est fréquente.

La ponction sternale ne révèle rien de notable. On a signalé l'augmentation de la vitesse de sédimentation sanguine et celle du temps de saignement.

Les phénomènes cutanés sont très importants et extrêmement polymorphes. La manifestation cutanée la plus caractéristique est représentée par les nodosités siégeant dans le tissu cellulaire ; elles sont loin d'être constantes (15 % des cas), mais présentent toujours, quand elles existent, une valeur diagnostique de premier ordre.

Bien d'autres symptômes encore peuvent venir compléter le tableau clinique auquel ils donnent souvent une allure très particulière et quelque peu déconcertante pour le clinicien. Il peut ainsi s'associer des signes pulmonaires, cardiaques, rénaux, osseux, cérébraux, sensoriels, génitaux, etc...

Selon l'association de ces diverses atteintes viscérales, deux cas peuvent se présenter au clinicien :

- Dans une première éventualité, si disparates soient-elles, ces associations doivent orienter vers le diagnostic exact lorsque sont constatées, par exemple, des nouures au cours d'un état fébrile cachectisant ou des signes cutanés lors d'un tableau de multinévrites successives ; ou celle d'une polynévrite se développant parallèlement à une insuffisance rénale.

- En fait, dans un second cas, la plupart de ces associations désarçonnent tellement elles sont nombreuses et inattendues.

Dans les cas habituels, ou bien le diagnostic peut être soupçonné d'après le polymorphisme du tableau clinique, ou bien il n'est fait qu'à l'autopsie seule l'apparition de symptômes cutanés peut permettre de confirmer le diagnostic.

Il existe des formes symptomatiques caractérisées par la prédominance d'un signe quelconque qui est au premier rang, reléguant plus ou moins dans l'ombre les autres signes associés, ou par l'existence isolée durant une période plus ou moins prolongée de l'évolution, d'un seul signe,ceci étant plus rare.

Le diagnostic de ces formes, très difficile, est presque impossible du fait de l'absence de méthode biologique ou autre de diagnostic qui soit constante et caractéristique de la maladie.

Ainsi, il a été décrit des formes fébriles prolongées d'allure plus ou moins ondulante, et des formes hyper-pyrétiques, où prédominent tellement les signes infectieux, que la maladie prend une allure septicémique.

Diagnostic

Parmi tous les symptômes énumérés, on peut distinguer un certain nombre de syndromes :

- un S. général, d'allure infectieuse
- un S. douloureux, de polynévrite et de polymyosite pouvant simuler un pseudo-rhumatisme infectieux
- un S. viscéral où tantôt les troubles digestifs, tantôt les troubles rénaux sont au premier plan,
- enfin, un S. cutané et muqueux, très variable d'un sujet à un autre, mais dont l'importance diagnostique est extrême.

Parmi tous ces symptômes, ce sont les algies et les nodules qui paraissent être les plus significatifs ; ils pourraient suffire pour poser le diagnostic.

Il est indispensable, toutefois, pour effectuer ce diagnostic, que le clinicien soit auparavant averti de la relative fréquence de cette affection, considérée jadis comme une simple curiosité ; et qu'il sache l'envisager et rechercher systématiquement les nodules. Mais, même si ceux-ci n'existent pas, on doit évoquer la possibilité de ce diagnostic en présence d'un tableau complexe où sont réunis, avec de la fièvre et une leucocytose, des douleurs de polynévrite et de polyarthrite, de la tachyarythmie, des douleurs abdominales, des signes de néphrite chronique et des ombres pulmonaires. De même l'apparition d'une hypertension artérielle aiguë ou d'un syndrome hémorragique au cours d'une affection fébrile doit toujours suggérer l'idée d'un pareil diagnostic.

La négativité des épreuves de laboratoire (hémocultures, inoculations répétées) viendra toujours renforcer les soupçons que l'on aura pu concevoir.

Les erreurs de diagnostic, cependant, sont la règle. On estime à 15 % seulement le pourcentage des cas où le diagnostic a été fait "ante mortem". Toutes les erreurs sont possibles.

Seul l'examen histologique permet d'apporter la certitude. Il peut porter sur un nodule typique, sur un fragment musculaire ou sur un fragment viscéral (vésicule, foie).

Ces biopsies peuvent être négatives et doivent être répétées dans ce cas.

LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE AIGU & ENDOCARDITE DE LIBMANN-SACKS

Cette maladie peut entraîner une fièvre grossièrement ondulante de diagnostic difficile lorsque les manifestations cutanées n'apparaissent que secondairement ou manquent complètement durant toute l'évolution de l'affection (cette atteinte cutanée manque 2 fois sur 10 dans la statistique de BERTRAND & Coll.) On retiendra la valeur des signes cardiaques et rénaux, surtout celle de la découverte de cellules L.E. (cellules de Hargraves). Il s'agit en effet d'une maladie générale avec de multiples localisations viscérales. L'atteinte cardiaque est fréquente, variant entre 30 et 50 % des cas. Il y a une nette prédominance de la maladie chez les jeunes femmes ; son étiologie est inconnue.

Le début de la maladie est extrêmement polymorphe ; mais les deux phénomènes les plus habituels et les plus marquants sont la fièvre et les manifestations articulaires, celles-ci en imposant le plus souvent pour un rhumatisme articulaire aigu ou subaigu.

Le phénomène le plus marquant au début, peut être la classique éruption en ailes de papillon, sur l'arête du nez, et sur les pommettes, en vespertilio. Dans ce cas, le diagnostic est grandement facilité, mais cette éruption manque assez souvent. Il peut exister par ailleurs, d'autres manifestations cutanées très variées et pouvant être isolées ou associées à l'éruption classique.

Il faut surtout insister sur la fréquence et l'importance de l'atteinte rénale (7 fois sur 10 dans la série de BERTRAND & Coll.) : soit albuminurie, soit hématurie, soit tableau de pyélonéphrite.

Au milieu des symptômes d'un début si polymorphe, les signes cardiaques n'occupent, en général, qu'une place modeste. Le plus fréquent est une péricardite ; celle-ci peut être précoce, survenant longtemps avant les autres symptômes de la maladie ; pouvant cependant évoluer à très bas bruit, et passer inaperçue.

L'endocardite de LIBMANN-SACKS est plus rare au cours de l'affection que la péricardite. Il est assez fréquent que l'on puisse entendre un souffle systolique de la pointe ; mais le problème sera d'interpréter ce souffle pour savoir s'il témoigne d'une atteinte organique, ou s'il est simplement fonctionnel, de valeur beaucoup moindre ; ensuite, le problème consistera à établir les corrélations qui peuvent exister entre une cardiopathie et un état fébrile d'allure polymorphe.

Le contexte, douleurs articulaires et fièvre chez une jeune femme, incite naturellement le médecin à penser à une endocardite rhumatismale. Ce souffle est, en général, définitif, incapable de régresser pendant les périodes éventuelles de rémission de la maladie.

L'atteinte endocardique, peut évoluer vers l'insuffisance cardiaque, soit du fait d'un épanchement péricardique important, soit du fait d'une atteinte myocardique. Celle-ci est loin d'être exceptionnelle mais, comme l'endocardite elle-même, elle est bien plus souvent décelée à l'autopsie que reconnue du vivant du malade dans des cas rares, grâce à l'apparition d'un huit de galop, ou grâce à l'E.C.G. qui n'apporte habituellement pas de documents significatifs.

A la période d'état le tableau est des plus polymorphes aussi, pouvant comprendre : des adénopathies et une splénomégalie, une sclérodermie, des troubles cérébraux, une ascite avec gros foie, des douleurs thoraciques et abdominales accompagnées de dyspnée, etc...

Le diagnostic est relativement facile dans les formes habituelles et graves, comportant une symptomatologie complète ou presque. L'éruption cutanée est assez évocatrice quand elle s'associe à des phénomènes d'allure infectieuse avec fièvre élevée irrégulière ou ondulante, altération grave de l'état général et manifestations viscérales polymorphes.

Le diagnostic est beaucoup plus difficile quand manquent les signes cutanés. Ces formes cliniques incomplètes qui seraient des formes de début fréquemment, dépasseraient aussi en fréquence les formes classiques. Elles sont souvent d'allure trompeuse, suivant la symptomatologie prédominante de cette maladie polymorphe.

Ces formes incomplètes ou trompeuses ne pourront être reconnues que si l'hypothèse de cette affection est envisagée et si le syndrome biologique habituel est recherché et correctement interprété. Une perturbation partielle de la réaction de BW, une leucopénie, de l'albuminurie, auront de la sorte une valeur d'orientation diagnostique, permettant de demander par la suite la recherche des "cellules L.E." et du phénomène L.E. L'accélération de la V.S. et la découverte d'une hypergamma-

globulinémie quoique de constatation banale au cours d'un syndrome d'allure infectieuse, possède néanmoins aussi une certaine valeur d'orientation.

La découverte de la cellule de Hargraves "L.E. Cell." est spécifique de cette affection et permet le diagnostic des formes atypiques où manquent les signes cutanés ; ce test biologique est considéré comme quasi-pathognomonique du lupus érythémateux disséminé (L.E.D.)

A côté du L.E.D. aigü bien individualisé, on a décrit le L.E.D. subaigü dont la place est imprécise. Il y aurait dans cette forme un moindre retentissement sur l'état général et les viscères, l'allure serait moins fébrile et le syndrome biologique modéré et dissocié. Les auteurs anglo-saxons sous l'expression "L.E. systémique" englobent les formes aiguës et subaiguës sous un concept plus biologique que clinique ; l'atteinte "systémique" se traduit soit par des manifestations viscérales cliniquement évidentes, soit seulement par des modifications biologiques diverses, sanguines ou rénales.

Diagnostic biologique

En règle, le bilan est normal dans le L.E. chronique, partiellement modifié dans le L.E. subaigü et profondément bouleversé dans le L.E. aigu.

- Manifestations rénales

  Elles sont presque constantes dans le L.E. aigu. Il existe une albuminurie, des hématuries microscopiques, des cylindres hyalins et granuleux.

- Manifestations sanguines

  - La V.S. globulaire est accélérée dans le L.E. aigu ; le plus souvent au-dessus de 60 mm. dans la 1ère heure.
  - Il existe de fausses réactions sérologiques positives de la syphilis, modérées, discordantes, portant sur les réactions d'hémolyse et non sur les réactions de floculation. Ces fausses réactions pourraient précéder de quelques mois toute manifestation clinique . Pour les expliquer, on invoque l'hypothèse d'un mécanisme immunologique ; il existerait une diminution de l'activité hémolytique du complément dans le sérum de ces malades qui serait due à un conflit antigène-anticorps fixant le complément.
  - Il existe des modifications quantitatives des constituants protéiques du plasma et du sérum :

. baisse fréquente du taux des protéines totales
. surtout rapport $\frac{\text{sérum-albumine}}{\text{sérum-globuline}}$ souvent inversé
. augmentation des globulines portant surtout sur la γ-globuline en valeur relative et absolue. Ceci provoque au tracé électrophorétique un pic de la γ-globuline atteignant en moyenne 32,3 % dans le L.E. aigu (normale : 12,9 %).

- Il existe des modifications des éléments figurés du sang
  . anémie fréquente, modérée
  . leucopénie : elle possède une plus grande importance et une réelle valeur diagnostique dans les lupo-érythémato-viscérites malignes. Le chiffre des G.B. est inférieur à 5.000 éléments et souvent il varie entre 2.000 et 3.000 éléments. Cette diminution des leucocytes est due à leur destruction par une substance lytique contenue dans le sérum des malades "facteur L.E.".

Cellules L.E. ou "L.E. Cell" de Hargraves

Elles furent découvertes dans la moelle et le sang périphérique des malades atteints de L.E. aiguë. La "Cell L.C." est une image particulière de phagocytose nucléaire par un leucocyte. Cette inclusion nucléaire du polynucléaire (dont le propre noyau est segmenté et refoulé à la périphérie) est homogène et sa limite est estompée ; ces deux derniers caractères sont essentiels pour la reconnaissance de la "cellule L.E.".

En Juillet 1949, HASERICK et BORTZ découvrirent et mirent au point le "phénomène L.E." avec ses trois stades successifs :

- le groupement des leucocytes autour d'une masse nucléaire isolée
- la "rosette" qui consiste en une agglomération de nombreux polynucléaires en rosette autour d'une masse centrale basophile.
- enfin la L.E. Cell.

Ces mêmes auteurs réussirent la production in vitro de la triade du "phénomène L.E." par la mise en contact du plasma héparinée de malades atteints de L.E. aigu, avec de la moelle sternale normale héparinée, prouvant ainsi l'existence dans le plasma d'un facteur provoquant, le "L.E. factor".

En pratique, les deux meilleures méthodes de diagnostic sont :

- la mise en évidence, directement dans le sang du malade du "phénomène L.E." (groupement leucocytaire, rosettes et surtout cellule L.E.)

- la mise en évidence du "facteur L.E." plasmatique en provoquant indirectement le phénomène L.E. par mise en présence du plasma hépariné du malade avec du sang périphérique normal (MOFFATT, BARNES et WEISS).

La spécificité du facteur L.E. et de la cellule L.E. sont discutées par de nombreux auteurs car en dehors du lupus érythémateux, quelques rares cellules L.E. ont été trouvées dans la tuberculose miliaire, dans des mycoses généralisées, dans des hémopathies et dans des affections ou intoxications diverses. Elles ont pu aussi être reproduites expérimentalement. Mais malgré les apparences, la spécificité de la cellule L.E. serait presque absolue.

Les altérations du tissu conjonctif communes aux différents organes consistent dans une lésion non spécifique, la nécrose fibrinoïde qui s'observe aussi dans d'autres collagénoses. D'après GUEST, la nécrose fibrinoïde serait l'aboutissant final de la dégradation des nucléoprotéines. La deuxième altération non spécifique aussi est la métachromasie de la substance fondamentale. Les corps de Gross sont par contre spécifiques de l'affection (leur nature chimique est analogue à celle des inclusions phagocytées).

Les recherches sur la nature chimique de l'inclusion phagocytée montrèrent qu'elle contenait de l'acide désoxyribonucléique en voie de dépolymérisation, éclairant ainsi la pathogénie de L.E., par le rapprochement avec les corps prenant l'hématoxyline, décrits par GROSS sur les coupes d'autopsie des malades morts de L.E. aigü, et qui sont des vestiges des noyaux détruits. L'agent qui s'attaque aux noyaux conjonctifs pour les dépolymériser est le même que celui qui produit l'inclusion de la cellule de Hargraves, le "L.E. Facteur".

La nature du facteur L.E. est partiellement précisée, cette substance est étroitement fixée à la gammaglobuline et serait pour la plupart des auteurs, un anticorps, détruisant les noyaux du tissu conjonctif qui jouent le rôle d'antigènes.

Ainsi selon la théorie la plus souvent admise actuellement, le L.E. entrerait dans le cadre des maladies d'auto-agression. Pour l'école de KLEMPERER, le facteur L.E. serait de nature enzymatique. Son étiologie est encore inélucidée. Les seuls faits certains sont le rôle favorable du terrain endocrinien et le rôle déclenchant de la lumière.

DERMATOMYOSITES ET POLYMYOSITES

La dermatomyosite est la 3ème maladie bien individualisée dans le cadre des collagénoses. Elle associe à des lésions cutanées et sous-cutanées à type d'érythème et d'oedème, un syndrôme musculaire de polymyosite. Quant manquent les manifestations cutanées, la maladie prend le nom de polymyosite.

Aux troubles cutanés et musculaires, s'associent, une atteinte d'intensité variable de l'état général avec température variable et une symptomatologie diverse traduisant la diffusion des lésions. Ces derniers troubles, expression des différentes localisations sont cependant moins variés et moins intenses que dans la P.A.N. et le L.E.D.

L'évolution de cette affection peut être aiguë, subaiguë ou chronique ; elle est souvent mortelle. Le début est habituellement progressif. La fièrre est élevée dans les formes aiguës rapidement mortelles, elle peut emprunter n'importe quel aspect fébrile, souvent elle possède un type plus ou moins ondulant qui correspond aux poussées évolutives de la maladie. Dans les autres formes elle est en général plus modérée ou absente, mais il est rare qu'elle n'apparaisse pas à un moment quelconque de l'évolution.

Il existe des polymyosites à traduction fébrile avec atteinte de l'état général et amaigrissement intense, prédominants, masquant ou faisant méconnaître l'atteinte musculaire. Celle-ci peut être localisée et peu intense ou à symptomatologie fonctionnelle et subjective prédominante et peu de signes objectifs ; les myalgies et la myasthénie peuvent alors être attribuées à tort au syndrome fébrile. Il est rare que l'affection évolue longtemps sos le mode fébrile pur, plus ou moins rapidement, les poussées successives caractéristiques de la maladie amènent avec elles, de nouveaux troubles ou de nouvelles localisations qui permettront le diagnostic.

TABLEAU CLINIQUE DES FORMES COMPLETES

- Syndrôme cutanéo-muqueux

Les lésions présentées sont assez proches de celles du lupus érythémateux disséminé aigü. Deux symptômes dominant : l'érythème et l'oedème. Sur le visage, ils réalisent un oedème lilacé péri-orbitaire.

L'érythème affecte des zones circonscrites des téguments avec une certaine systématisation ; il prédomine au visage, sur les coudes, les genoux et les doigts des mains. En plus de l'érythème, il existe fréquemment des zones leucodermiques, pigmentées, télangiectasiques et atrophiques (état poïkilodermique).

L'oedème se localise électivement à la face où il est élastique. Ailleurs, il est ferme, même dur, parfois douloureux. Il est circonscrit, segmentaire, mobile et variable.

D'autres aspects dermatologiques ont été observés.

La muqueuse bucco-pharyngée est souvent atteinte.

- Syndrôme musculaire

Toute la musculature striée peut être atteinte ; le plus souvent, cesont les groupes musculaires des ceintures scapulaire et pelvi-crurale qui sont atteintes.

Les myalgies sont habituelles, mais d'intensité variable. La myasthénie est constante. Il existe des modifications musculaires objectives : oedème, atrophie et fonte musculaire aboutissant à la myosclérose rétractile.

L'examen électrique classique ne donne aucune indication. L'électromyogramme a beaucoup plus d'intérêt et les anomalies du tracé constituent un des signes majeurs de l'affection (DEGOS, LEFEBVRE J. et GUY E.)

- Autres atteintes

- Les altérations endocriniennes sont assez fréquentes
- Le système nerveux est indemne dans les formes habituelles ; cependant, il existe une neuro-polymyosite
- Il existe quelques cas d'adéno-dermatomyosite
- L'atteinte viscérale est, en règle, minime ou inexistante
- L'atteinte de l'état général, habituelle, est souvent très intense avec fièvre, tachycardie et amaigrissement considérable pendant les poussées, pouvant atteindre 10 à 20 kilos, en quelques semaines.

- L'étio-pathogénie de la dermatomyosite reste imprécise

DIAGNOSTIC

Données hématologiques

- Anémie modérée
- Leucocytose, en général normale
- Eosinophilie parfois élevée
- Myélogramme non modifié
- V.S. variable, mais le plus souvent très accélérée

Syndrome biochimique

- Les protéines sanguines et les gammaglobulines sont le plus souvent normales
- La créatinurie est, par contre un signe constant. A l'état normal, elle n'existe qu'à l'état de traces ; dans les dermatomyosites, la créatine urinaire augmente à 0,25 - 1gr. et plus en 24 heures. L'absence de créatine dans les urines permettrait d'éliminer le diagnostic de dermatomyosite, tout au moins à sa phase évolutive. La créatinurie n'est cependant pas spécifique de cette affection, elle se voit aussi dans d'autres myopathies.

Electromyogramme

Les potentiels d'unités motrices sont très polyphasiques, déchiquetés et dissociés, constitués par une succession très riche d'éléments brefs, d'amplitude nettement diminuée et souvent étalée.

Biopsie musculaire

Dans les cas typiques, le diagnostic est fait aisément sur l'association de lésions dégénératives des fibres musculaires et d'une réaction inflammatoire.

DIVERS

Diverses affections aussi variées que peu fréquentes peuvent se traduire par une fièvre plus ou moins prolongée d'allure et de forme variable, pouvant réaliser tous les aspects cliniques d'hyperpyrexie. Un aspect souvent réalisé est la forme ondulante.

MALADIE PERIODIQUE (Epanalepsie)

C'est une affection qui touche essentiellement certaines races originaires du bassin méditerranéen ; sa nature et la physio-pathologie de ses accès sont inconnus. Ceux ci, dans leur forme complète, comportent des manifestations abdominales et articulaires associées à de la fièvre.

Celle-ci peut exister seule et traduire la maladie à l'exclusion des autres signes ou peut s'associer à des arthralgies, des douleurs abdominales, et secondairement, à des troubles digestifs.

La fièvre se manifeste sous l'aspect d'accès pseudo-palustres avec grand frisson et transpiration disparaissant en 24 à 48 heures.

D'autres fois, c'est une fièvre isolée, en plateau à 40° évoluant pendant plusieurs jours. Ces accès fébriles se répètent à des intervalles variables, ils peuvent survenir tous les ans, tous les mois, chaque semaine et même devenir subintrants.

En l'absence de notion d'accès antérieurs spontanément résolus, leur diagnostic est ardu. Celui-ci, déjà difficile dans la forme complète est presque impossible dans les formes fébriles pures.

Toutes les investigations ne donnent pas de signe distinctif de cette affection. Pour se prononcer, on se basera sur le caractère évolutif spécial de cette maladie, et sur l'absence de toute autre étiologie décelable après une attentive enquête clinique et biologique.

Dans une communication faite à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris le 19 Février 1954, MM. E. BENHAMOU, A. ALBAN et P. CRIGUER rapportent vingt-quatre cas de maladie périodique décrite par CATTAN et MAMOU.

La tétrade symptômatique comprend :

- des accès fébriles pseudo-palustres
- des crises abdominales et abdomino-thoraciques
- des crises articulaires
- de la splénomégalie

L'état général est excellent dans l'intervalle ; l'évolution s'échelonne sur des années.

Les auteurs décrivent :

1.- Un syndrôme biologique, non encore signalé et dont la fréquence semble faire l'unité de la maladie :
   - Réaction de COOMBS indirecte, positive
   - Présence d'agglutinines
   - Augmentation des globulines gamma et alpha-2 à l'électrophorèse

2.- L'efficacité de la cortisone donnée à fortes doses pendant les crises et continuée à faibles doses discontinues dans l'intervalle des crises.

Ces arguments cliniques, biologiques et thérapeutiques, permettent de rapprocher la maladie périodique des maladies du collagène et aussi des maladies avec auto-anticorps.

Le syndrôme de collagénose disséminée éosinophile

Affection protéiforme pouvant toucher tous les organes ; et d'expression polymorphe. Peut se traduire par une fièvre prolongée, d'aspect variable, associée à une atteinte de l'état général avec amaigrissement et anémie.

Diverses autres manifestations viscérales peuvent être associées à la fièvre, peu importantes, passant inaperçues ou accroissant les difficultés diagnostiques.

Le diagnostic peut cependant être évoqué devant la constatation d'une éosinophilie importante et l'association de plusieurs manifestations viscérales. Une biopsie quand elle est possible, permet de porter avec certitude, le diagnostic.

4 - HEMOPATHIES

A - CHAPITRE GENERAL

1) GENERALITES SUR LES ANEMIES FEBRILES

De nombreuses hémopathies peuvent évoluer sous l'aspect souvent inhabituel et trompeur d'une fièvre prolongée . Celle-ci peut être absolument isolée rendant le problème étiologique et diagnostique très ardu ; mais plus souvent elle s'accompagne de manifestations cliniques ou biologiques qu'elle relègue au second plan et qui posséderont souvent par la suite une grande valeur d'orientation .

Il existe une intrication fréquente en pathologie générale des désordres provoqués par l'atteinte de l'organisme dans des divers secteurs touchés par un même agent pathogène .

Les lois de l'homéostasie expliquent que la moindre aggression perturbant l'équilibre général biologique, puisse provoquer des manifestations générales, des désordres sanguins, une modification du fonctionnement des glandes endocrines et du système végétatif d'allure protéiforme .

Tous ces phénomènes d'intensité et de durée variable peuvent dans certains cas prendre une prépondérance telle qu'ils passent au premier plan masquant et faisant méconnaitre l'affection causale responsable .

Ainsi fréquemment il existe, à côté de l'hyperpyrexie, une atteinte variable de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement, des phénomènes algiques diffus et vagues, ainsi que des troubles digestifs d'apparence banale . Une légère anémie est aussi de constatation banale au cours de nombreux chapitres de la pathologie générale et spécialement quand une affection quelconque se prolonge .

Tous ces troubles sont trop vagues et leur constatation ne permet pas le plus souvent, un secours effectif pour le diagnostic .

Il en est tout autrement quand l'anémie devient profonde ou même seulement d'intensité moyenne, qu'elle s'associe à des perturbations persistantes et à une certaine amplitude du leucogramme et de la leucocytose . Ces troubles ainsi que d'autres aussi évocateurs telle qu'une tendance hémorragipare, l'apparition d'adénopathies ou de splénomégalies auront une grande valeur d'orientation diagnostique .

Leur existence, ne fut-ce que celle d'une anémie d'une certaine intensité, évoqueront l'hypothèse d'une hémopathie et feront pratiquer un myélogramme qui donnera la clé du problème .

Pourtant de nombreuses fois, malgré la présence de ces manifestations, et malgré le myélogramme ainsi que de tous les examens complémentaires à notre disposition, le problème reste entier .

Les désordres sanguins observés au cours d'une fièvre prolongée sont très fréquents et très divers . Ils sont loin d'être l'apanage des hémopathies et l'étiologie infectieuse ou tumorale évolue parfois sous le masque de la plus classique des hémopathies .

Dans ces diverses étiologies, tantôt ils sont au premier plan, tantôt ils sont latents ; mais l'appui qu'ils apportent au diagnostic leur confère une grande importance .

Tantôt enfin, ils sont discrets et n'ont qu'un intérêt restreint . L'anémie dans le cadre de cette thèse, est après la fièvre, le signe qui est le plus souvent mis en évidence . Elle est très variable, parfois très profonde, mettant la vie du malade en danger, d'autres fois, moyenne ou latente, c'est sa persistance aux numérations successives qui jointe à une enquête étiologique négative, prendra une certaine valeur et évoquera certaines étiologies particulières .

Une anémie fébrile est toujours inquiétante .

L'anémie suivant sa profondeur, s'accompagne d'un certain nombre de signes cliniques parfois impressionnants par leur intensité pouvant faire errer le diagnostic et croire à l'existence d'affections organiques, alors qu'il ne s'agit que de symptômes fonctionnels et de troubles d'emprunt.

La fièvre, en dehors des cas où elle est due à l'affection causale et s'associe à l'anémie, peut aussi lui être consécutive ; elle est alors modérée et continue . Dans ces cas, qu'elle existe isolément ou associée à des signes cardiovasculaires, elle contribue à égarer le diagnostic, et d'autant plus volontiers, si l'anémie s'accompagne de splénomégalie .

L'anémie au cours d'une fièvre inexpliquée, peut revêtir deux aspects variables ; le plus souvent elle est peu profonde, au second plan du tableau clinique, latente même ; elle aura eu néanmoins le mérite dans ces cas de soulever des hypothèses nouvelles et d'orienter les investigations vers une étape hématologique .

Celle-ci révèlera de temps en temps au praticien, un diagnostic inattendu par voie d'investigations et qu'il aura vainement recherché par les méthodes habituelles .

Ainsi un myélogramme a pu parfois révéler le mécanisme étio-pathogénique d'une anémie paraissant banale, et montrer des plages métastatiques médullaires caractéristiques d'un épithélioma viscéral quelconque latent, prouvant du même coup son existence et révélant parfois son origine, alors que toutes les investigations cliniques, biologiques, radiologiques ou autres à la recherche de cette étiologie, devant une fièvre inexpliquée avec altération de l'état général, s'étaient révélées vaines .

L'anémie peut aussi revêtir un second aspect moins fréquent, mais plus caractéristique de certaines étiologies ; du fait de sa prédominance au cours de l'état fébrile sur les autres signes généraux, elle passe au premier plan du tableau clinique et les manifestations fonctionnelles qu'elle peut provoquer sont si diverses et parfois telles que dans le tableau clinique ainsi formé, il arrive que fièvre et anémie soient dissimulées derrière une sémiologie fonctionnelle d'emprunt trompeuse .

L'examen clinique étant négatif au cours des fièvres inexpliquées, la constatation de l'anémie va permettre une étape hématologique dans la conduite du diagnostic .

C'est en partant des données hématologiques qu'on parviendra à approfondir le problème des fièvres inexpliquées, grâce à l'existence de l'anémie, qu'elle soit banale ou profonde . Ce sont ces données qui permettront de classer l'anémie, de comprendre son mécanisme et souvent de remonter à sa cause .

2) SEMEIOLOGIE SANGUINE

Les examens hématologiques indispensables dans toute anémie sont :

- numération globulaire portant sur les C.R., G.B. et thrombocytes
- un hémogramme comportant une formule leucocytaire et notant les anomalies de taille, de forme, et d'affinité tinctoriale, des hématies, la présence ou l'absence d'hématies nuclées ;
- un dosage de l'hémoglobine
- une mesure du volume globulaire moyen
- une numération des réticulocytes
- un myélogramme

Il existe une véritable séméiologie hématologique très précise et, partant d'un certain nombre d'examens de laboratoire on a des données desquelles on va déduire une série de renseignements .

La numération globulaire précise le degré de déglobulisation, l'association éventuelle d'une leucocytose ou d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie .

Les anomalies de forme, de taille, et d'affinités tinctoriales témoignent d'une hématopoïèse perturbée, mais on peut affirmer qu'il y a élaboration de G.R.

La détermination de la valeur globulaire et du volume globulaire moyen permet la distinction des anémies isochromes, hyperchromes ou hypochromes et des anémies normocytiques, macrocytiques ou microcytiques .

Le myélogramme apporte des données essentielles ; assez fréquemment la présence d'éléments pathognomoniques permettra d'emblée un diagnostic ; plus souvent, ce sont des anomélies quantitatives que l'on note, soit moelle pauvre surtout en érythroblastes, soit au contraire moelle riche avec proportion accrue d'érythroblastes et prépondérance d'éléments jeunes . Sa signification sera alors interprétée en fonction de divers éléments et notamment du chiffre des réticulocytes sanguins . L'augmentation de ceux-ci traduit un passage d'hématies jeunes de la moelle dans le sang . L'anémie est liée à une destruction accrue des hématies dans la cir-

culation (anémie hémolytique) ou à des hémorragies . La moelle fonctionne correctement, elle est en hyperplasie réactionnelle . Au contraire, un pourcentage bas de réticulocytes traduit une perturbation profonde de l'hématopoïèse . Malgré son hyperplasie la moelle ne parvient pas à mener les hématies à maturation complète .

Lorsque les examens précédents n'auront pas permis de poser un diagnostic absolument certain, ils l'auront tout au moins orienté et le nombre des hypothèses possibles sera très réduit . Il restera encore à faire procéder à quelques examens complémentaires qui varieront avec chaque cas particulier : autres examens hématologiques, dosages chimiques, explorations radiologiques diverses etc...

L'anémie sera d'autant plus suspecte d'accompagner et de masquer une autre affection souvent grave ou maligne qu'elle s'accompagnera d'une altération de l'état général, fait peu habituel dans les anémies primitives et pures .

C'est en partant de ces diverses données hématologiques qu'on parvient à classer une anémie et souvent à déceler sa cause .

Parmi les examens de routine, pratiqués systématiquement devant la constatation d'une anémie, il faut insister surtout sur la valeur des données que fournissent les ponctions des centres hématopoïétiques . Celles-ci jouissent actuellement d'une grande faveur ; leur application systématique permettant souvent un diagnostic rapide et précis quand il s'agit d'une hémopathie seulement suspectée d'après les données des autres examens hématologiques, ou quand il s'agit d'une anémie symptomatique de métastases médullaires osseuses d'un cancer viscéral latent et méconnu .

Ailleurs les données du myélogramme permettent de rétrécir le cadre des problèmes diagnostiques souvent ardu et impossible sans leur aide, en éliminant par exemple assez souvent l'étiologie hémopathique dans la discussion d'une fièvre inexpliquée avec anémie .

Ces ponctions sont le plus souvent de technique facile, permettant une étude fructueuse du tissu ainsi prélevé, surtout de la moëlle, qui se prête à cette lecture .

Une hiérarchie doit cependant être établie parmi les ponctions des centres hémotopoïétiques . La ponction médullaire est inoffensive et fructueuse ; la ponction splénique fournit de précieux renseignements mais peut entraîner de graves

accidents ; la ponction ganglionnaire est inoffensive, mais n'a rendu jusqu'à présent que des services limités.

L'anémie dans les hémopathies malignes et les néoplasies malignes fébriles relève assez fréquemment d'une atteinte médullaire, plus ou moins profonde et irréversible, par le processus pathogène . D'où l'intérêt du myélogramme non seulement pour mettre en évidence l'atteinte médullaire base étio-pathogénique de l'anémie et pour reconnaitre l'affection hémopathique en cause, mais aussi pour dépister dans certains cas une néoplasie latente, non décelée par les investigations habituelles (cliniques, radiologiques, etc...) . Ainsi, le myélogramme prouve l'existence de la néoplasie et arrive parfois même à la localiser grâce à des métastases médullaires plus ou moins caractéristiques du cancer originel .

3) TROUBLES DES PROTEINES SERIQUES

A côté des données fournies par l'étude des frottis sanguins et médullaires, il faut réserver une place de choix à celles fournies par l'étude des protéines sériques .

Les perturbations de ces protéines présentent un intérêt diagnostique important qui dépasse le cadre des hémopathies ; leur étude peut quelquefois avoir de plus un intérêt pronostic .

Les connaissances et les recherches dans ce domaine, relèvent des progrès effectués par la biochimie moderne . Parmi les techniques d'investigations utilisées, la complexité de certaines et la difficulté d'interprétation de leurs données empêchent leur utilisation systématique et fructueuse .

Le clinicien doit se contenter habituellement de quelques méthodes d'investigation, suffisantes cependant pour l'orientation diagnostique il peut se baser sur les données fournies par la V.S., les tests de floculation et l'électrophorèse sur papier, cette dernière sera suffisante pour affirmer ou infirmer l'existence d'anomalies protéiques .

L'immuno-électrophorèse, l'électrophorèse en gel d'amidon, l'ultra-centrifugation, trop complexes et coûteuses ne peuvent encore entrer dans le cadre de l'investigation systématique .

Les diverses recherches concernant les anomalies protéiques ont eu le grand mérite de mettre en évidence certaines perturbations plasmatiques ignorées ou inex-

pliquées jusque là . Elles permettent au clinicien de comprendre la physio-pathogénie de troubles et accidents observés au cours d'affections hémopathiques .

Pour la même raison , ces recherches et ces données apportent une aide quelquefois précieuse dans le domaine des fièvres prolongées inexpliquées .

Nous passerons rapidement sur certaines données fournies par l'étude de la sérum-albumine et des glyco-protéines .

L'augmentation de la sérum-albumine que l'on peut apprécier par le dosage de la protéinémie et l'électrophorèse, traduit un syndrome de désassimilation protéique provoqué par un catabolisme exagéré . Celui-ci est commun à de nombreuses affections et manque de spécifité ; mais il possède une certaine valeur pronostique .

L'atteinte des glycoprotéines qui sont liées à la substance fondamentale du tissu conjonctif (globulines alpha-1 et alpha-2, haptoglobine de Jayle) est à la base d'un syndrome inflammatoire . Celui-ci manque aussi de spécificité mais possède beaucoup plus d'importance en pathologie sanguine maligne .

Ce "facteur inflammatoire" peut être évalué par la mesure de la vitesse de sédimentation, le dosage du fibrinogène et le gluco-protéinogramme .

Cette réaction glycoprotéique est souvent très accentuée dans les lymphadénies et les réticulopathies malignes . Dans la maladie de Hodgkin où il existe un processus inflammatoire tissulaire à côté du processus malin, cette réaction s'avère importante au moint de prendre la valeur d'un signe diagnostique, lorsqu'elle s'associe à une adénopathie isolée, d'exploration difficile .

Plus utiles dans le domaine hématologique et dans celui des affections malignes sont les données fournies par l'étude des gamma-globulines et de leurs perturbations .

Ces données sont indispensables dans la reconnaissance du myélome multiple et de la macroglobulinémie de Waldenström . Elles possèdent aussi une grande valeur diagnostique et pronostique dans de nombreuses affections pour la plupart malignes . D'autre part, leur contribution à une meilleure connaissance de ces affections est très grande .

Ces globulines possèdent en commun de nombreux caractères structuraux, une même origine réticulo-lymphoïde et un rôle biologique voisin dans les phénomènes immunitaires (globulines-anticorps) .

Les "globulines du système gamma" comprennent trois types structuraux de constituants protéiques avec de multiples variantes dans chacun :

- gamma-globuline proprement dite (groupant la majorité des globulines anticorps) ;
- bêta-2 (ou gamma-1) globuline
- bêta-2 A globuline, et bêta-2 macroglobine (deux bêta-2 globuline antigéniquement distinctes, mais proches des précédentes) .

En pathologie, ces protéines peuvent se trouver affectées de diverses manières :

a) Les anomalies majeures sont constatées dans le myélome multiple et la macroglobunémie de Waldenström . Il s'agit de para-protéinémies ou "maladie de la matrice protéique" qui entraine la synthèse abondante, parfois exclusive, échappant à l'action régulatrice des processus d'immunisation, de l'une des trois globulines du système gamma . Les molécules produites peuvent de plus présenter des malformations dont l'importance et la fréquence justifient la dénomination de protéines anormales .

Plus rarement, on peut constater l'existence de para-protéinémies au cours des hémopathies autres que le myélome et la maladie Waldenström . On a décrit des macroglobulinémies symptomatiques au cours de diverses hémopathies et lymphadénies malignes et au cours de certains cancers épithéliaux . On a cité des paraprotéinémies, des dysprotéinémies au cours de néoplasies épithéliales et au cours d'atteinte réticulo-lymphoïdes primitives .

b) Un second groupe de troubles est traduit par les paralysies immunitaires, déficits en "gamma-globulines", congénitaux ou acquis (agamma-globulinémies) .

Ce déficit s'observe surtout dans les leucémies lymphoïdes plus rarement dans les leucémies myéloïdes et aigües et dans la maladie de Hodgkin . Il atteint rarement l'importance de celui des agamma-globulinémies congénitales .

Il est à la base des accidents infectieux répétés que l'on voit compliquer certaines hémopathies, et il semble exister un rapport direct entre l'incidence de ces accidents infectieux et le taux des gamma-globulines dans les affections à évolution prolongée .

c) L'hyper-gamma-globulinémie forme le troisième groupe de modifications de globulines que l'on retrouve avec une certaine fréquence au cours de la maladie de Hodgkin, et surtout des réticuloses malignes .

Les anomalies majeures des protéines sanguines restent relativement rares dans les hémopathies autres que le myélome et la macro-globulinémie .

Il semble qu'il existe de façon presque constante, au cours de l'atteinte de certaines cellules des lignées sanguines, des atteintes des matrices protéiques . Au cours des processus lymphoréticulaires l'étude immuno-électrophorétique met en lumière des "anomalies constantes et d'expression désordonnée" du système gamma-globulinique .

L'expression fonctionnelle des perturbations intéressant les globulines immunitaires est contingente . Des anomalies biochimiques majeures peuvent rester sans incidence clinique évidente .

C'est sur la signification pronostique des anomalies plasmatiques que P. CROIZAT et R. CREYSSEL concluent leur étude sur les troubles des protéines du sérum dans les hémopathies malignes .

Les résultats fournis par ces diverses recherches sont intéressantes et peuvent soit livrer le diagnostic, soit plus souvent l'orienter vers quelques étiologies assez bien déterminées .

Les données ainsi fournies, intégrées aux résultats des diverses autres investigations parallèles (données hématologiques, investigations radiologiques diverses et répétées) restent rarement muettes et finissent le plus souvent par mettre en évidence l'affection responsable de cette fièvre prolongée .

Ce diagnostic passe habituellement par plusieurs étapes successives ; les premières investigations révélant l'existence d'une tumeur ou d'une hémopathie éventuellement en cause, les investigations suivantes déterminant la nature exacte et le siège éventuel de l'affection responsable .

B - HEMOPATHIES POUVANT EVOLUER SOUS L'ASPECT D'UNE FIEVRE PROLONGEE, HABITUELLEMENT ASSOCIEE A DES MODIFICATIONS DE L'HEMOGRAMME ET A UNE ATTEINTE DE L'ETAT GENERAL

MALADIE DE HODGKIN

a) Symptomatologie

1 - Tableaux cliniques

C'est l'hémopathie qui semble de loin la plus fréquemment en cause dans l'étiologie de ces fièvres longtemps inexpliquées d'origine hémopathique et réticulopathique .

Cette affection se présente dans la majorité des cas comme une polymacro-adénopathie fébrile . Les adénomégalies sont multiples, irrégulières, asymétriques, sans tendance à la suppuration, prédominant le plus souvent dans les régions cervicale , axillaire et médiastinale .

La fièvre est un symptôme majeur, quasi constant, parfois même le premier symptôme . Le type en est variable : tantôt discret et irrégulier, tantôt oscillant, assez souvent ondulant, pseudo-mélitococcique .

Aux deux symptômes fondamentaux se joignent fréquemment une splénomégalie et moins fréquemment des troubles cutanés, pleuro-pulmonaires, hépatiques, osseux, nerveux .

L'évolution est irrégulière faite de périodes fébriles alternant avec des rémissions, subaiguë ou chronique, fatale.

L'hémogramme, important pour étayer le diagnostic, se résume à une anémie nulle ou discrète au début de l'affection, à une hyperleucocytose modérée, variant entre 10.000 éléments et 20.000 éléments, avec équili-

bre leucocytaire anormal : polynucléose dépassant 65 %, éosinophilie inconstante 2 à 10 %, monocytose plus ou moins élevée et hyperplaquettose . La V.S. offre un intérêt pronostique . Les tests tuberculiniques sont toujours négatifs .

Le diagnostic avec les autres adénopathies, au début de l'affection, ne peut être affirmé que par un examen cytologique ou biopsique mettant en évidence le granulome et les cellules typiques de STERNBERG . En effet, si la clinique oriente déjà très nettement vers le diagnostic, les examens hématologiques sont importants pour étayer cette hypothèse, mais seuls les examens cytologiques et anatomo-pathologiques peuvent apporter la certitude .

Il existe une forme aigüe de la maladie de HODGKIN, anémique et fébrile, due à l'envahissement de la moëlle osseuse par les cellules de STERNBERG, avec évolution fatale en 2 à 3 mois .

Les formes classiques soumises à la radiothérapie présentent le plus souvent une rapide et complète amélioration des signes ; la température en particulier revient à la normale . Au point de vue hématologique, correction de l'anémie et disparition de la leucocytose, mais persistance d'une polynucléose neutrophile et éosinophile atténuées mais nettes .

La maladie de HODGKIN fournit généralement un profil thermique ondulant . C'est avec les brucelloses et la maladie d'OSLER, l'une des trois principales étiologies qu'il convient de discuter en premier lieu devant une fièvre ondulante . Mais de toutes les causes de fièvres prolongées, c'est sans conteste la lymphogranulomatose maligne qui réalise le plus souvent et le mieux, le mode ondulant (BASTIN et CHASSIGNEUX) .

Le problème est très différent suivant qu'il existe ou non des adénopathies périphériques . Dans la première de ces éventualités, les caractères cliniques de l'intumescence ganglionnaire (indolence, fermeté, asymétrie, topographie sus-claviculaire) aiguilleront tout de suite le clinicien .

En fait ces caractères sont inconstants et il est nécessaire, devant toute fièvre ondulante, d'étiologie indéterminée, s'accompagnant d'adénopathies, de faire une ponction ganglionnaire, suivie, si celle-ci n'a

pas fourni la solution, d'une biopsie .

Ainsi dans la majorité des cas, se trouvent résolus les problèmes de diagnostic de lymphogranulomatose avec adénopathies périphériques . Dans quelques cas cependant, soit que le ganglion ait été irradié avant tout examen, soit su'il s'agisse d'une forme histologique pauvre en cellules de Sternberg, il pourra être nécessaire de répéter ponction ou biopsie sur un autre ganglion et d'examiner longuement les lames avant d'affirmer le diagnostic .

Bien plus ardu est le problème des fièvres ondulantes hodgkiniennes sans adénopathies périphériques . En pareil cas, on retiendra la valeur d'orientation du prurit ou d'autres manifestations cutanées récentes et rebelles, d'une hyperleucocytose avec polynucléose sans justification infectieuse, d'une éosinophilie que n'explique aucune parasitose .

Toutefois, ces signes indirects sont inconstants et infidèles et il faut s'attacher à découvrir une localisation hodgkinienne afin d'en faire l'examen histologique . Parfois, la radiographie du thorax montrera une adénopathie médiastinale ; sa nature, déjà suspecte du fait de son association à une fièvre ondulante, pourra être confirmée par trois types d'examens : la ponction par voie transbronchique permettant l'étude cytologique du ganglion, la biopsie de la graisse rétro-claviculaire et rétrosternale qui, dans un certain nombre de cas, fournit un tissu contenant des lésions histologiques hodgkiniennes, enfin l'exploration directe chirurgicale du médiastin dont le danger est considérablement réduit actuellement . Cette intervention peut permettre d'assurer le diagnostic et d'instituer un traitement, en même temps qu'elle peut être le point de départ d'une exérèse chirurgicale ganglionnaire .

Ailleurs est découverte une localisation abdominale . Il peut s'agir d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie, plus rarement de tumeur gastrique ou rectale . La preuve de la lymphogranulomatose maligne sera alors apportée, soit par les ponctions splénique ou hépatique, soit par l'examen histologique de biopsies gastrique ou rectale . Plus exceptionnellement, il s'agira d'autres localisations : bronchiques, osseuses, nerveuses, glandulaires, etc... ; les possibilités de diagnostic seront alors fonction des possibilités d'examen anatomo-pathologi-

que de la lésion constatée .

Il reste l'éventualité la plus déconcertante, celle des fièvres ondulantes hodgkiniennes isolées . Les signes indirects eux-mêmes sont souvent en défaut dans ces cas (une leucopénie en particulier remplace parfois la classique hyperleucocytose) et il est fréquent que, malgré de nombreux clichés de l'abdomen et du thorax, on ne découvre aucune adénopathie profonde .

A intervalles plus ou moins éloignés, la maladie s'exprime par une poussée fébrile accompagnée d'asthénie, parfois d'un léger amaigrissement, puis tout rentre dans l'ordre et l'examen clinique le mieux conduit n'aura rien décelé d'anormal .

Il faut de parti-pris penser en premier à la maladie de HODGKIN . Les examens biologiques sont répétés sans qu'ils puissent donner la clef du diagnostic . C'est ici le moment de rappeler que chez de tels malades, les hémocultures peuvent isoler des germes anaérobies en particulier des coryne-bactéries . Il faut bien se garder de les rendre responsables de la maladie .

En pareil cas, il est difficile de codifier l'attitude qu'il convient de prendre . Lorsque l'état général s'aggrave et que les autres étiologies de fièvre ondulante sont écartées, il est permis d'entreprendre un traitement caryolytique qui sera souvent suivi d'une rémission thermique et d'une amélioration des symptômes généraux ; il ne faudra cependant pas interpréter cette action thérapeutique comme un test diagnostique de valeur spécifique . Lorsque, au contraire, l'état général du malade le permet, on peut se borner à une surveillance étroite, en guettant l'apparition d'une localisation, un ganglion périphérique en particulier, permettant un diagnostic certain (BASTIN et CHASSIGNEUX) .

2 - Description de la fièvre hodgkinienne

La fièvre est un symptôme capital dans la forme classique ; elle est extrêmement fréquente, et les formes totalement apyrétiques sont des exceptions . Elle apparait à des périodes variables de l'évolution ; elle est parfois le premier symptôme, elle accompagne plus souvent les poussées ganglionnaires mais peut apparaître en dehors de toute

poussée

apparente et incite alors à rechercher minutieusement les adénopathies profondes, abdominales surtout .

Elle peut revêtir tous les types ; demeurer discrète et nécessiter une vérification systématique . Plus souvent elle est élevée et irrégulière , parfois avec de grandes oscillations accompagnées de sueurs abondantes, plus souvent encore de type ondulant, assez caractéristique de la maladie .

Si l'on ne considère la maladie que pendant un court espace de temps, on observe des types divers qui ne sont pas caractéristiques : fièvre rémittente ou intermittente, rarement continue ; elle est fréquemment d'une extrême irrégularité, celle-ci apparaissant plus nettement encore lorsqu'on prend la température plusieurs fois par jour .

Si l'on considère la fièvre pendant plusieurs semaines ou même plusieurs mois, on la voit prendre le plus souvent un type ondulant ou récurrent tout à fait remarquable . Des périodes fébriles alternent avec des périodes d'apyrexie ; mais la récurrence n'est pas régulière, elle ne se fait pas par périodes d'égale durée et les phases fébriles ne sont qu'inconstamment semblables entre elles .

Le début de la poussée fébrile est progressif plus souvent que brutal . Pendant la poussée, la température se maintient entre 39° et 40° ; elle est continue ou rémittente ou plus souvent encore instable, irrégulière . Elle dure en moyenne une quinzaine de jours, parfois 4 à 5 jours seulement, parfois plusieurs semaines ; puis la température s'abaisse en lysis plus souvent que brusquement .

Pendant les périodes dites apyrétiques, tantôt la température se maintient aux environs de 37°, tantôt persiste une légère fébricule . La période apyrétique se prolonge une à trois semaines en moyenne, mais parfois beaucoup plus longtemps, puis survient une nouvelle période fébrile et le cycle recommence .

Chez un même malade, les périodes fébriles ne surviennent pas selon un rythme régulier . Elles sont inégales entre elles, séparées par des intervalles inégaux, tantôt plus longs, tantôt plus courts que les épisodes fébriles ; les phases intermédiaires tendent lorsque l'affection s'aggrave à devenir plus courtes et moins franchement apyrétiques.

Dans certains cas toutefois, un type de fièvre persiste sans grand changement . On connaît ainsi des fièvres rémittentes prolongées, des fièvres continues prolongées .

Parfois la fièvre est légère, irrégulièrement rémittente pendant toute l'évolution ; ces formes à fièvre discrète ne sont pas d'une particulière bénignité . Dans d'autres cas la fièvre est si désordonnée qu'elle paraît défier toute description . Parfois elle suit une règle pendant quelques semaines ou mois, puis soudain change de type . Particulièrement fréquente est la fièvre intermittente qui remplace une fièvre continue . Toutes les variétés peuvent s'intriquer ou se succéder .

Les autres signes généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement, sueurs, sont plus accessoires et évoluant en général dans l'ombre de la fièvre bien que celle-ci puisse à l'inverse, être remarquablement supportée .

La fièvre dépend beaucoup plus de la dissémination lésionnelle que de banales surinfections ; ce qui explique l'impuissance des antibiotiques à la faire tomber .

3 - Il existe des formes fébriles pures de la maladie de HODGKIN où l'hyperpyrexie résume à elle seule toute la symptomatologie de l'affection durant une période plus ou moins prolongée de son cours, ou durant toute son évolution .

Le diagnostic des formes classiques étant déjà difficile malgré le tableau plus ou moins suggestif de polymacroadénopathie fébrile, on conçoit aisément les difficultés souvent énormes que soulèvera cette forme fébrile pure . Le plus souvent, la recherche étiologique orientée vers une hypothèse infectieuse non spécifique ou tuberculeuse, a constaté des réactions tuberculiniques négatives et l'absence de causes infectieuse malgré toutes les recherches cliniques et les investigations biologiques . L'examen hématologique ayant montré le plus souvent peu de modifications des G.R., avec leucocytose et polynucléose neutrophile modérées, diverses particularités vont être prises en considération pour approcher le diagnostic .

Ainsi l'absence d'étiologie infectieuse malgré les recherches les plus minutieuses pour justifier l'hyperleucocytose avec polynucléose ; le

caractère tenace et désespérant de cette fièvre où déjà une ou plusieurs tentatives de traitement antibiotique plus ou moins correctement entrepris n'ont donné aucun résultat. On retiendra la valeur d'une éosinophilie, la valeur d'orientation du prurit ou d'autres manifestations cutanées récentes et rebelles, d'une négativation des réactions tuberculiniques, de l'absence d'anémie au début de l'affection et même fréquemment durant son évolution. La notion d'âge où l'incidence de cette affection est la plus fréquente, n'est pas à négliger non plus ; elle atteint surtout les adultes jeunes de sexe masculin, entre 20 et 40 ans.

Dans ces cas, il faut s'attacher à découvrir une localisation quelconque.

A côté du problème des formes fébriles sans adénopathies périphériques il faut envisager l'éventualité des formes fébriles isolées, où les signes indirects eux-mêmes sont souvent en défaut, leucopénie par exemple.

Toutes ces considérations font que l'étiologie qui doit être envisagée aussitôt après l'étiologie infectieuse est, non celle d'une néoplasie viscérale latente, mais plutôt celle d'une maladie de HODGKIN. Cette étiologie est plus fréquente chez l'adulte avant la quarantaine, et plus fréquemment en cause dans les fièvres prolongées semblant inexpliquées. Il faut souvent de parti-pris penser en premier lieu à cette étiologie.

Ces formes fébriles pures relèvent tout d'abord de l'essai d'un traitement cortisonique, qui dans certains cas, donne dans cette forme de remarquables résultats ; en cas d'échec, on recourt à la moutarde d'azote.

4 - Formes fébriles associées

Formes aiguës fébriles et anémiques

Les formes aiguës très différentes de la forme classique, évoluent de bout en bout à la manière d'une maladie infectieuse hautement fébrile, avec déglobulisation importante et rapide. Elles ont été observées à tous les âges.

Le début est rapide ou même brutal ; la température s'élève à 39° 40°, et d'emblée, l'aspect du malade va devenir inquiétant ; il est prostré

ou délirant, la température est très élevée, continue ou intermittente, à grandes oscillations . Tantôt une polyadénopathie externe aigüe apparaît rapidement, tantôt aucune adénopathie externe n'apparaît, les manifestations viscérales sont au premier plan (dyspnée médiastinale, douleurs abdominales et diarrhée, hépato-splénomégalie, subictère) .

Les modifications leucocytaires sont caractérisées par la leucopénie et la neutropénie généralement modérées, avec thrombopénie .

La mort survient seulement après quelques semaines d'évolution . Ces formes aigües sont justiciables de la cortisone et de l'A.C.T.H., associées à des transfusions sanguines .

Formes abdominales - Forme leucopéniante fébrile

Sous le terme de forme leucopéniante fébrile est décrite la forme que revêt le plus souvent la maladie de HODGKIN lorsqu'elle se cantonne aux organes abdominaux profonds . Cette forme peu fréquente, est très différente de la forme commune et de diagnostic difficile car les adénopathies profondes sont très rarement accessibles au palper .

Le début est insidieux par des troubles vagues (anorexie, diarrhée, alternative de diarrhée et de constipation), par des douleurs sourdes, abdominales, lombaires et sacrées . La fièvre est précoce et devient rapidement le symptôme fondamental ; elle est le plus souvent ondulante . La perte des forces est rapide et alarmante, l'amaigrissement est considérable . L'abdomen est souvent météorisé, la splénomégalie constante, est d'inégale importance suivant les cas .

La formule sanguine est particulière, à une anémie assez souvent importante et le plus souvent hypochrome, se joint une leucopénie modérée ou importante .

Fièvre, cachexie, splénomégalie, leucopénie, tels sont les symptômes principaux de cette forme morbide . On a pu croire pendant longtemps à une infection aigüe ou subaigüe, à la fièvre typhoïde, à une brucellose, à une endocardite maligne lente . La maladie se prolongeant, la cachexie augmente, on redoute un cancer abdominal profond que l'on cherche en vain . La splénomégalie, la leucopénie, peuvent alors faire songer à une maladie de HODGKIN ; quelque paradoxal que cela paraisse,

il semble que la leucopénie est un symptôme de ces formes profondes, comme la leucocytose est un symptôme des formes communes .

L'évolution est tantôt subaigüe, tantôt vraiment chronique .

b) Examens complémentaires permettant d'arriver au diagnostic de maladie de HODGKIN, dans les formes fébriles pures .

1 - Réactions tuberculiniques

Elles sont négatives dans la très grande majorité des cas, pendant tout le cours de l'évolution .

2 - Etude hématologique

- Accélération de la V.S. presque constante et dont l'intensité rend assez bien compte de l'évolutivité ; mais sa valeur diagnostique est pratiquement nulle .

- Electrophorèse : il en est de même pour l'électrophorèse qui montre en général une augmentation modérée des gamma-globulines et surtout une augmentation notable des alpha-globulines lors des poussées évolutives .

- Plus importants et caractéristiques, en général, sont les signes proprement hématologiques :

a - Les modifications des G.R. sont relativement accessoires, anémie nulle ou modérée .

b - Les modifications des G.B. ont plus d'intérêt :

. hyperleucocytose modérée, fréquente (90% des cas) entre 10.000 et 20.000

. polynucléose neutrophile nette (autour de 75 à 80 %)

. éosinophilie fréquente, mais de valeur diverse : en gros, dans 1/3 des cas il n'y a pas d'augmentation, dans un autre 1/3 des cas, il y a 2 à 6% d'éosinophiles, et dans le dernier 1/3 des cas, le taux d'éosinophiles atteint 10 à 15 %

. lymphopénie nette

. monocytose (10 à 15 %)

. thrombocytose : fréquemment 450.000 à 600.000

Cette formule possède une grande valeur d'orientation diagnostique mais elle n'est pas absolument constante .

3 - Ponctions des organes hématopoïétiques

a - Splénogramme : peu caractéristique dans la grande majorité des cas .

b - Myélogramme : n'a qu'un intérêt relatif dans la maladie de HODGKIN, il est normal ou présente des modifications de formule peu caractéristiques et variables suivant les cas . Seule la présence de cellules de STERNBERG pourrait avoir de la valeur, mais elle est exceptionnelle .

c - Ponction ganglionnaire : doit toujours être le geste initial, car elle est facile, souvent concluante et bien acceptée du malade, qui admet sa répétition . Ces ponctions peuvent montrer un adénogramme caractéristique dans certains cas : forte densité cellulaire, extrême polymorphisme, présence de cellules de STERNBERG . Dans d'autres cas l'adénogramme ne permet pas un diagnostic formel quand manquent les cellules de STERNBERG .

d - Biopsie ganglionnaire

Elle est indiquée dans tous les cas où la ponction ganglionnaire ne permet pas un diagnostic formel . Les aspects histologiques permettent habituellement de confirmer le diagnostic ; ils ne sont pas toujours typiques .

Dans les formes fébriles pures où manque la polymacroadénopathie, le diagnostic est beaucoup plus malaisé, par suite de l'impossibilité d'effectuer les examens cytologiques et anatomo-pathologiques qui seuls peuvent apporter la certitude .

Il est fréquent que l'examen clinique méthodique et attentif à la recherche d'une adénopathie quelconque, même d'apparence banale, ne retrouve, soit une adénopathie de la grosseur d'un pois ou même d'une noisette au niveau du creux sus-claviculaire, surtout en dedans et derrière les chefs sterno-mastoïdiens dont on s'assurera le complet relâchement en examinant le malade étendu, la tête reposant sur un oreiller, de telle manière qu'elle soit légèrement fléchie ; soit une adénopathie périphérique, petit ganglion inguinal

ou petit ganglion cervical, d'apparence banale et ne semblant pas pathologiques .

L'exploration minutieuse des régions axillaires, sus-claviculaires externes, la palpation du creux rétro-claviculaire interne, permettent parfois de percevoir à bout de doigt, un ganglion hypertrophié, passé inaperçu aux examens précédents, ceux-ci n'ayant pas été effectués assez attentivement et dans les conditions requises, en relâchement musculaire complet .

4 - Techniques radiologiques, para-cliniques diverses pour la mise en évidence d'adénopathies profondes médiastinales et abdominales

Dans les cas où la radiographie du thorax montre une adénopathie médiastinale, la nature de la lésion sera confirmée par diverses méthodes .

5 - Interventions chirurgicales

a - Quand on ne perçoit pas de ganglions, certains auteurs, dont DANIELS, préconisent un prélèvement des lames cellulo-ganglionnaires de la base du cou dans un but diagnostique .

b - La lymphogranulomatose déterminant parfois des lésions bronchiques spécifiques, celles-ci peuvent être constatées à la bronchoscopie et observées sur les lames après prélèvements de ces bourgeons spécifiques à la pince ou après aspiration endo-bronchoscopique .

c - L'exploration directe chirurgicale du médiastin .

Ces diverses méthodes s'appliquent aux formes où la radiographie montre une adénopathie médiastinale, suspecte du fait de son association à une fièvre prolongée d'allure ondulante et non aux formes fébriles pures de la maladie . Elles ne connaissent par ailleurs pas de résultats constants ; et ne sont pas entrées dans la pratique courante .

Dans le cas de localisation abdominale : splénomégalie, hépatomégalie, tumeurs gastrique ou rectale, la ponction et la biopsie donnent le diagnostic .

RETICULOSES MALIGNES

Les réticuloses malignes sont susceptibles d'évoluer plusieurs semaines ou mois sous le masque d'une fièvre isolée de type ondulant le plus souvent, le diagnostic n'étant possible que lors de l'apparition d'une manifestation cutanée, ganglionnaire ou autre pouvant être biopsiée . Elles se rapprochent des formes fébriles isolées de la maladie de HODGKIN et, comme elles, posent des problèmes aussi difficiles .

Pour la description et l'étude des hémopathies malignes, nous nous sommes référés aux "Maladies du sang" du Professeur J. BERNARD - Edition Flammarion .

I - RETICULO-ENDOTHELIOSES MALIGNES

Les réticuloses ou réticulo-endothélioses sont des processus prolifératifs plus ou moins diffus et systématisés des cellules réticulo-endothéliales qui ne s'accompagnent pas de tumeur localisée . Ces processus peuvent apparaître dans des conditions variées ; ils peuvent être engendrés par des infections ou des parasitoses définies comme le paludisme, le Kala-Azar, la fièvre typhoïde, l'endocardite lente . Ils peuvent être la conséquence d'un trouble du métabolisme dans la maladie de GAUCHER et la maladie de NIEMANN-PICK . Ils peuvent s'associer à des hémopathies caractérisées telles que leucoses, érythrémie aigüe, maladie de HODGKIN, anémie pernicieuse, aplasies myélo-sanguines . Ils peuvent enfin être isolés et primitifs .

C'est ce dernier cadre qui est envisagé ici : sa nosologie est encore très incertaine et il existe sans doute des syndromes divers unis par une lésion anatomique commune . Toutefois, parmi ces réticuloses pures, une entité autonome semble avoir été isolée, la réticulose histiocytaire aigüe à évolution maligne ou réticulose aigüe maligne .

RETICULOSE HISTIOCYTAIRE AIGUE MALIGNE

Cette affection est définie par ses lésions anatomiques : prolifération réticulo-endothéliale diffuse à prédominance spléno-ganglio-médullaire, sans rupture de la capsule mais avec divisions cellulaires marquées irréversibles ; et par son évolution aigüe, fébrile, fatale .

Une splénomégalie importante associée à une augmentation de volume variable du foie et des ganglions, une tendance hémorragique, de l'anémie avec leucopénie sont les principaux symptômes de la maladie . Tous ces caractères permettent, généralement, de considérer la réticulose aigüe maligne comme l'homologue histiocytaire de la leucose aigüe .

Le début est généralement brusque avec fièvre, asthénie et malaise général . A la période d'état, le tableau clinique se complète : la fièvre est constante, de type variable, souvent élevée, oscillante ou intermittente ; l'état général est très altéré avec asthénie, anorexie, amaigrissement et pâleur importante . Le purpura et des hémorragies diverses ainsi que des altérations bucco-pharyngées, de fréquence variable, ne sont pas constantes . La splénomégalie, constante, est considérable le plus souvent, associée à une hypertrophie modérée et inconstante du foie . Les ganglions sont tantôt normaux, tantôt modérément hypertrophiés au cou, aux aisselles et aux aines . Il peut exister de petites tuméfactions cutanées sur le crâne et le visage et des localisations osseuses se traduisent à la radiographie du squelette par des zones lacunaires .

L'évolution est rapide et fatale ; certaines formes sont brèves et ne durent que quelques semaines, d'autres se prolongent pendant 5 à 6 mois; la durée moyenne est de 2 à 3 mois .

Il existe des formes fébriles de la maladie où la fièvre élevée associée à une altération de l'état général et à une splénomégalie modérée, résume toute la symptomatologie de l'affection, soit durant toute l'évolution, soit durant une période plus ou moins longue de la maladie .

L'examen du sang montre une anémie parfois modérée, souvent nette (2 à 3 M.), progressant au cours de l'évolution ; elle est normochrome et s'accompagne d'anisocytose, de poïkilocytose, de réticulocytose modérée . Le nombre des leucocytes est variable, le plus souvent diminué (2.000 à 3.000) . L'équilibre leucocytaire est variable, tantôt il n'est pas modifié, tantôt il y a neutropénie liée soit à une lymphocytose, soit à une monocytose ; celle-ci, inconstante, peut quand elle existe, atteindre des chiffres importants (10 à 40 %) . On n'observe pas dans le sang d'éléments jeunes, ni de formes anormales .

Le diagnostic est très malaisé : ni l'examen clinique, ni l'examen du sang périphérique, ne permettent de le poser . Une étiologie infectieuse a tout d'abord été soupçonnée, mais les recherches bactériologiques sont restées négatives . On a envisagé ensuite le diagnostic de leucose, de leucose aleucémique après l'examen du sang .

Les ponctions des centres hématopoïétiques permettent seules d'approcher in vivo le diagnostic . Sur les frottis de rate, de moëlle, de ganglion, on voit à la place des éléments normaux diminués ou disparus, de nombreux histiocytes et constamment aussi, mais en quantité variable, des cellules géantes qui dérivent des précédentes, auxquelles les relient des formes de transition et qui peuvent réaliser divers aspects . On risque souvent alors d'être conduit à admettre l'existence d'un réticulo-sarcome ; toutefois, en confrontant les symptômes cliniques avec les lésions révélées par les ponctions, en notant la diffusion de ces lésions, à la moëlle, à la rate, aux ganglions, on peut dès ce moment envisager le diagnostic de réticulose histiocytaire aigüe maligne .

RETICULO -ENDOTHELIOSES CHRONIQUES

Il s'agit de syndromes dont l'unité et les limites sont encore incertaines, survenant en général chez des malades âgés , et d'évolution lente, de 4 à 5 ans en moyenne . Les lésions anatomiques ne diffèrent guère de celles des réticuloses aigües . Il existe des formes subaigües intermédiaires aux deux variétés .

Le début est insidieux et très progressif, marqué par de l'asthénie, de l'inappétence, des douleurs épigastriques . Il existe fréquemment un peu de fièvre ; celle-ci peut être élevée, affecter une allure ondulante et résumer avec l'atteinte de l'état général, l'anémie et la splénomégalie modérée, le tableau clinique de l'affection . Ces formes à note fébrile élevée et prédominante et à

évolution subaigüe ou chronique posent des problèmes diagnostiques très difficiles, jusqu'au jour où l'apparition de la symptomatologie plus ou moins caractéristique ou de localisations accessibles à l'examen et à la biopsie viendront orienter le diagnostic et faire suspecter une réticulose maligne .

Les formes habituelles de l'affection ont un tableau plus riche et comportent en plus de l'atteinte de l'état général, une splénomégalie, une hépatomégalie modérée, des adénomégalies parfois . L'anémie est toujours nette s'accompagnant d'une légère leucopénie avec lymphocytose et monocytose relatives . Les ponctions des centres hématopoïétiques montrent des lésions analogues à celles constatées dans la réticulose aigüe maligne .

Ainsi les caractères cliniques et anatomiques des réticulo-endothélioses chroniques et de la réticulose histiocytaire aigüe maligne sont identiques, seule une profonde différence évolutive les sépare ; l'une dure en moyenne 2 mois, l'autre en moyenne 4 à 5 ans .

II - LEUCOSES MONOCYTAIRES

La nosologie de cette affection n'est pas encore parfaitement fixée, elle est proche de la réticulose histiocytaire aigüe maligne, dont les lésions sont différentes dans leur nature et leur répartition .

Par ailleurs, l'origine du monocyte, semblant multiple et en partie d'origine réticulo-endothéliale, une partie seulement des leucoses monocytaires peut être classée parmi les réticuloses malignes . Il s'agit d'histioleucoses, naissant du tissu mésenchymateux indifférencié et pouvant provoquer suivant les cas soit une réticulose histiocytaire aigüe maligne aleucémique presque toujours (très exceptionnellement leucémique : histiocytémie), soit une leucose aigüe monocytaire (à monocytes ou à cellules monocytoïdes) .

Les autres leucoses aigües monocytaires dérivent de la prolifération leucosique des hémocytoblastes, cellules-souches des centres hématopoïétiques qui se trouvent (de façon pathologique) en puissance monoblastique . Il s'agit ici de leucose aigüe naissant de l'hémocytoblaste et selon les cas, on voit se développer une leucose monocytaire ou une leucose à la fois granublastique et monocytaire .

1) LEUCOSES MONOCYTAIRES AIGUES

Elles débutent tantôt insidieusement (fatigue, légères douleurs osseuses), tantôt brutalement, par une fièvre élevée, un aspect grave d'emblée et d'importantes hémorragies . Ses symptômes sont ceux de toute leucose aigüe : altération importante de l'état général, fièvre, anémie intense et progressive, gingivite, stomatite et angine ulcéro-nécrotique, hémorragies, splénomégalie et adénopathies . L'adéno-hépato-splénomégalie est très variable . Les manifestations cutanées paraissent assez fréquentes et particulièrement de petites tumeurs sous-cutanées, souvent très nombreuses .

L'examen hématologique montre des modifications variables du nombre des G.B. ; le plus souvent leucocytose modérée (30.000 à 50.000), mais augmentation considérable des monocytes ou des cellules que l'on rattache à leur lignée (45 à 95 %) . Ces cellules se présentent sous trois formes, tantôt isolées, tantôt associées dans la même formule : les monocytes, les monoblastes, les cellules altérées monocytoïdes . A côté de ces éléments monocytaires, on trouve, mais en petit nombre le plus souvent, des hémohistioblastes et des hémocytoblastes . Abaissement considérable du taux des polynucléaires ; parfois existence de quelques myélocytes .

L'anémie est importante, le chiffre de G.R. est habituellement inférieur à 2 M. Anisocytose et poïkilocytose habituelles ; fréquemment, polychromatophilie et réticulose plus ou moins abondante . L'examen de la moëlle révèle la lésion typique caractérisée par l'infiltration de la moëlle par des cellules monocytaires se présentant sous leurs formes diverses, associées à une réticulose pouvant être suivant les cas, discrète, modérée ou importante .

Il existe des formes cliniques incomplètes caractérisées par une fièvre élevée, oscillante de type irrégulier ou vaguement ondulant, associée à une altération marquée de l'état général avec asthénie, amaigrissement et anémie . Ces formes fébriles sont rarement pures et on arrive fréquemment à retrouver un ou plusieurs signes que présentent les formes habituelles et qui sont ici plus ou moins discrets et à l'arrière plan du tableau clinique .

On retrouvera avec plus ou moins de facilité suivant les cas, une gingivite avec petites gingivorragies qui auraient pu passer inaperçues aux précédents examens, un maelena occulte, une hépato-splénomégalie modérée, une ou plusieurs adénopathies petites et paraissant banales, une ou plusieurs petites tumeurs sous-cutanées localisées au cuir chevelu et passées inaperçues . Le tableau clinique qui peut encore, dans les formes complètes, faire évoquer le diagnostic de leucose aigüe est par contre ici, trompeur ou trop peu évocateur .

Le diagnostic impossible par la clinique, est habituellement porté après l'examen hématologique qui montre une anémie profonde, associée à des modifications variables du chiffre des G.B. et à une monocytose considérable . Dans le cas où la leucocytose est seulement modérée, et dans ceux où elle est remplacée par une leucopénie, la monocytose quoique très élevée ne permet pas toujours d'affirmer le diagnostic exact, les monocytes pouvant être rattachés à une autre étiologie et les cellules monocyoïdes ainsi que les monoblastes pouvant faire évoquer une

une leucose aigüe ou une autre hémopathie du fait de la difficulté de leur diagnostic cytologique . Dans ces cas, le myélogramme lèvera le plus souvent les derniers doutes et confirmera la leucose monocytaire et sa variété cytologique .

2) LEUCOSES MONOCYTAIRES CHRONIQUES

Le début est insidieux ; la symptomatologie associe de façon variable : splénomégalie, hépatomégalie, adénomégalies, manifestations cutanées, altération progressive de l'état général . Les formes monosymptomatiques sont relativement fréquentes . La leucocytose est variable, modérée habituellement ; monocytose très élevée (70 à 95 %) . Les G.R. sont peu modifiés en général . L'évolution est lente, de un à six ans, émaillée par des poussées aigües ou subaigües avec fièvre, asthénie, anémie, syndrome hémorragique et augmentation de la splénomégalie et des adénomégalies .

La maladie peut se traduire par un aspect fébrile ondulant avec altération de l'état général, anémie . Les ondulations fébriles traduisent les poussées subaigües ou aigües de la maladie . L'état général s'améliorant après la poussée et l'anémie se réparant, on peut croire à une guérison jusqu'à la prochaine poussée . Parfois, au bout d'une ou plusieurs poussées apparaissent des localisations qui peuvent avoir une certaine valeur d'orientation et se prêter à une ponction ou à une biopsie qui seules peuvent affirmer la nature exacte de l'affection .

III - RETICULO-SARCOMES

Il s'agit de tumeurs du système réticulo-endothélial caractérisées histologiquement par une allure syncitiale ou des aspects morphologiquement réticulaires . Il existe des formes de passage entre eux et les réticuloses aigües malignes . Dans les formes schématiques, la systématisation des lésions de la réticulose, leur limitation intra-capsulaire, s'opposent à la localisation des réticulo-sarcomes, à leur tendance à envahir les tissus voisins après avoir rompu la capsule .

Il faut cependant noter que l'aspect histologique dans ces deux ordres d'affections est très souvent voisin ; et que le réticulo-sarcome, si ses métastases ne sont souvent que peu nombreuses et tardives peut dans quelques cas, apparaître simultanément dans divers organes . Ainsi est réalisée une réticulo-sarcomatose, que son caractère noculaire et envahissant fera reconnaitre à l'autopsie ; mais qui cliniquement, même après ponction des centres hématopoïétiques, est très difficile à distinguer des réticuloses systématisées .

Enfin dans certains cas, on observe l'association aux lésions tumorales localisées, de lésions hyperplasiques diffuses et systématisées (réticulo-endothéliooses) : association qui pose des problèmes diagnostiques très difficiles . Ainsi suivant les formes, il peut s'agir, soit d'un réticulo-sarcome localisé à la moëlle osseuse le plus souvent,à la rate, aux ganglions lymphatiques ou à l'amygdale dans les autres cas, soit d'une réticulo-sarcomatose, soit d'un réticulo-sarcome leucémique, soit enfin, d'un réticulo-sarcome avec réticulo-endothéliose .

1) RETICULO-SARCOME DE LA MOELLE OSSEUSE - SARCOME D'EWING

Siégeant presque toujours sur la diaphyse des os longs, le fémur surtout, et atteignant l'adulte jeune de sexe masculin avec une certaine prépondérance, le sarcome d'EWING est assez caractéristique dans la plupart des cas, du fait de

sa symptomatologie, de son allure évolutive et des résultats des radiographies .

L'évolution, presque toujours fatale, a une durée moyenne de 2 à 5 ans . Le sarcome d'EWING peut être initialement confondu avec une ostéomyélite ou une ostéite tuberculeuse ; l'apparition précoce des métastases et auparavant l'évolution locale hautement inflammatoire, associée à la profonde altération de l'état général, viennent corriger le diagnostic .

Beaucoup moins souvent la douleur reste longtemps vague, éphénère et imprécise, associée à des algies diffuses, peu intenses, n'attirant pas l'attention spécialement vers une région déterminée du corps . Par ailleurs il existe une fièvre d'aspect variable avec altération de l'état général . La tumeur peut évoluer assez longtemps avant l'extériorisation clinique, et même provoquer des métastases (pulmonaires et osseuses), soit précoces, soit tardives, qui elles aussi, peuvent pendant une période indéterminée, être imperceptibles cliniquement et radiologiquement .

L'examen reste ainsi longtemps négatif et les diverses radiographies du squelette et du thorax, ne révèlent aucune lésion perceptible . L'examen hématologique, souvent normal, peut montrer parfois une leucocytose et une polynucléose modérées . Aucune cause ne peut être mise en évidence pour expliquer cette fièvre avec atteinte de l'état général . Dans quelques cas assez rares, la ponction sternale systématique a pu apporter un secours au diagnostic de ces formes, décelant l'extension du sarcome, alors que celui-ci et ses métastases ne sont ni cliniquement, ni radiologiquement perceptibles . Mais dans nombre de cas, le sternum n'est pas envahi et le myélogramme non modifié . Ce sera alors l'évolution qui fatalement, finira par éclaircir le diagnostic .

2) RETICULO- SARCOMES DES GANGLIONS LYMPHATIQUES

Ils sont peu fréquents, survenant généralement à l'âge moyen de la vie et siégeant le plus souvent au cou quoique pouvant être aussi axillaires, inguinaux, médiastinaux . Tantôt, ils se comportent durant presque toute leur évolution comme une tumeur localisée, tantôt ils s'accompagnent précocement d'autres localisations ganglionnaires superficielles et profondes, splénique, hépatique, rénale . Ces réticulo-sarcomatoses s'accompagnent de cachexie progressive, d'anémie hypochrome et fréquemment de fièvre . La durée de l'évolution est variable de six mois à quatre ans .

3) RETICULO-SARCOME DE LA RATE

Il est tantôt une des localisations d'une réticulo-sarcomatose ganglio-splénique, tantôt isolé se traduisant par une splénomégalie augmentant rapidement de volume .

4) RETICULO-SARCOMATOSE

Quel que soit leur siège, les réticulo-sarcomes se présentent souvent comme des tumeurs localisées à un segment du tissu réticulo-endothélial ; les autres domaines réticulo-endothéliaux restent normaux ou ne sont atteints que par de tardives métastases ; le sang reste le plus souvent normal . Mais dans certains cas, on constate d'emblée ou très rapidement le développement du néoplasme en plusieurs territoires réticulo-endothéliaux . Qu'il s'agisse de métastases très précoces ou de véritables débuts multipolaires, il existe une nette tendance à la systématisation . Le diagnostic histologique est alors difficile avec la réticulose histiocytaire maligne .

De même le diagnostic est difficile dans les formes où s'associent lésions réticulo-sarcomateuses et réticulo-endothélioses, c'est à dire "processus prolifératifs plus ou moins diffus et systématisés des cellules réticulo-endothéliales, sans production de tumeurs" . Ces lésions de réticulose associée posent des problèmes de diagnostic délicat, puisqu'elles modifient de façon parfois importante l'image clinique et anatomique des affections qu'elles compliquent .

Ces réticulo-sarcomatoses peuvent évoluer pendant une période déterminée sans localisation périphérique, ni localisation viscérale cliniquement évidente . Des adénopathies profondes dont la mise en évidence est parfois difficile, insoupçonnée quand elles sont cliniquement latentes et d'autres localisations viscérales profondes ou discrètes peuvent avoir pour traduction clinique :une fièvre élevée, prolongée, parfois du type récurrent dont les oscillations ou ondulations peuvent traduire les flambées évolutives et l'apparition de nouveaux foyers métastatiques. Cette fièvre est associée à une anémie et à une altération de l'état général qui évolue rapidement vers la cachexie .

L'examen hématologique, à part l'anémie, ne montre pas de modifications importantes ou caractéristiques ; il existe fréquemment une leucocytose avec polynucléose modérée . La ponction sternale n'est généralement pas d'un grand secours . L'étude de l'adénogramme par ponction ou par biopsie, seule permet un diagnostic exact,

quand une adénopathie est accessible . Si par cette méthode le diagnostic est fait assez fréquemment il existe par ailleurs des cas où malgré pièces en main la différenciation ne peut être faite avec d'autres hémopathies dont la maladie de HODGKIN dans certains de ses aspects réticulo-sarcomateux . L'existence de formes mixtes, réticulo-lympho-sarcome, lympho-réticulo-sarcome etc... peut rendre le diagnostic cytologique impossible du vivant du malade .

De même, certaines réticulo-sarcomatoses sont très difficiles à différencier cliniquement, même après ponction des centres hématopoïétiques des réticuloses systématisées ; et leur caractère nodulaire et envahissant les fera reconnaitre seulement à l'autopsie .

GENERALITES SUR LE SARCOME

Comme le cancer, le sarcome retentit sur l'état général, ou bien rapidement, ou bien tardivement . Certaines tumeurs, malgré leur énormité, sont longtemps bien supportées ; d'autres au contraire entraînent rapidement la fonte musculaire, l'amaigrissement, l'anorexie, l'épuisement, l'anémie . Ce déclin est rapide en cas de sarcomatose multiple et de leuco-sarcomatose .

Dans cette évolution plus ou moins longue, le tracé de la courbe thermique n'obéit à aucune règle : apyrexie, fébricule, forte fièvre oscillante, poussées thermiques intermittentes, courbe ondulante, tout peut se voir . La réaction thermique peut être due à la sarcomatose elle-même, elle peut être due à des surinfections, favorisées par les compressions d'organes ou par l'ouverture de la tumeur . Les phlébites, parfois cliniquement latentes, sont assez fréquentes .

Le réticulo-sarcome indifférencié se présente soit uni, soit pluritumoral (les ganglions, le foie, la rate, les os, la peau étant alors électivement touchés) . Il est sensible à la radiothérapie et à la chimiothérapie . Différencié(réticulo-sarcome fixe, réticulo-endothélio-sarcome), il a le même aspect, avec une progression plus lente . L'histiocytosarcome (clasmatocytosarcome) est la forme la plus hautement différenciée ; il peut revêtir soit une forme purement tumorale analogue à la maladie de HODGKIN (Hodgkin- sarcome), soit une forme leuco-sarcomateuse à monocytes (qui s'identifie avec la réticulose histio-monocytaire de CAZAL) .

Le plasmocytosarcome est exceptionnel, en général isolé et associé à un myélome (maladie de KAHLER) . Il est exceptionnellement une leuco-sarcomatose plasmocytaire . Le lymphoblastosarcome est soit un sarcome simple (souvent réticulo-

lymphoblastome), soit une leuco-sarcomatose lymphoblastique . Le lymphocytosarcome est soit une sarcomatose simple, soit une leuco-sarcomatose à lymphocytes . Cette variété est d'évolution lente, pouvant durer des années ; elle est confondue souvent avec la maladie de BRILL-SYMMERS .

IV - RETICULOSES MALIGNES DIVERSES

A côté de la réticulose histio-monocytaire à évolution aigüe et maligne que Jean BERNARD définit comme une maladie de système, du type leucosique, caractérisée par la prolifération des histiocytes des tissus hématopoïétiques, il existe d'autres réticuloses malignes dont la connaissance incertaine pour la plupart, ne permet pas une classification nosologique précise et les situe souvent aux frontières d'autres hémopathies mieux connues . Ainsi on peut observer :

1) D'autres réticuloses malignes aigües disséminées

2) Certaines formes des réticuloses hyperplasiques de surcharge ou dyslipoïdoses (maladie de GAUCHER, maladie de NIEMANN-PICK) . Ainsi chez le nourrisson ces affections peuvent revêtir une forme fébrile maligne à évolution aigüe .

3) Réticulogranulomatoses ou histiocytosis X . Il s'agit de réticuloses avec lésions du squelette ou granulomes .
   - La maladie d'ABT-LETTERER-SIWE est l'homologue chez le nourrisson et le jeune enfant de la réticulose histio-monocytaire aigüe et maligne .
   - Le granulome éosinophile des os peut revêtir chez le nourrisson et le jeune enfant une évolution rapide fébrile et maligne .
   - Maladie de HAND-SCHRILLER-CHRISTIAN .

4) Certaines lympho-granulomatoses malignes, ainsi les formes aigües de la maladie d'HODGKIN lorsque les formes inachevées des cellules de STERNBERG sont abondantes, se rapprochent des réticuloses histiocytaires aigües .

Ces affections comportent des formes intermédiaires de transition entre elles . Les formes habituelles revêtent le plus souvent l'aspect d'une affection à déterminations multiples, pouvant atteindre différents organes et provoquer un état subfébrile avec anémie, hépato-splénomégalie, adénopathies, localisations osseuses et lésions cutanées hémorragïques . Des formes moins fréquentes se manifestent par une fièvre isolée de type variable .

LEUCOSES AIGUES

Elles provoquent assez fréquemment des états fébriles où l'hyperpyrexie peut passer au premier plan affectant le plus souvent un type irrégulier, anarchique ou au contraire un type ondulant. Ces fièvres en général ne restent pas longtemps inexpliquées, et même en l'absence de leucoblastose sanguine, l'attention sera attirée par d'autres manifestations cliniques éventuelles. Celles-ci sont peu intenses et masquées par l'hyperpyrexie, mais leur existence aura une grande valeur d'orientation diagnostique : adénopathies, splénomégalie, syndrôme hémorragique parfois latent et réduit à ses manifestations biologiques. Même si ces signes manquent, l'anémie qui est constante et souvent profonde, conduira au myélogramme systématique dans ces cas, révélateur de la leucoblastose.

Les raisons de la fièvre des leucémiques sont multiples et obscures. L'infection est assez souvent en cause, mais souvent aussi elle n'intervient pas et l'on est incapable d'expliquer correctement l'élévation thermique. Tel est le cas en particulier des formes fébriles de la leucémie myéloïde chronique.

Il était classique jusqu'à présent d'attribuer l'anémie des leucoses à l'aplasie de la moelle osseuse érythropoïétique ; des constatations récentes semblent établir le fait d'une érythropoïèse accrue. Il faudrait alors concevoir un processus de destruction excessif des hématies chez les leucémiques. Cette anémie peut aussi être la conséquence des hémorragies.

A.- FORMES HABITUELLES DES LEUCOSES AIGUES

La leucose aiguë est la moins leucémique des leucoses ; l'augmentation de G.B. manque assez souvent ; la présence dans le sang des leucocytes immatures n'est pas constante.

La date d'apparition des modifications sanguines est variable, pouvant précéder les signes cliniques, leur être contemporaine ou leur succéder enfin et n'apparaître que tardivement.

1.- Signes cliniques

- Le début clinique habituel est le plus souvent insidieux et lent ; asthénie, fièvre modérée et irrégulière restant le plus souvent sans explication, pâleur. On retiendra qu'une anémie fébrile doit toujours être suspecte.

Le début peut être tout à fait latent, révélé par un examen systématique. Enfin, dans un tiers des cas environ, le début clinique est brusque et peut ne se manifester que par une fièvre élevée, sans localisation apparente.

- La période d'état est caractérisée par une profonde altération de l'état général rappelant celle qu'engendrent les maladies infectieuses graves. La fièvre est élevée, mais décrit des oscillations capricieuses. Il existe une asthénie et une prostration très importantes, des manifestations bucco-pharyngées, des phénomènes hémorragiques, des modifications des organes hématopoïétiques (hypertrophie modérée de la rate, du foie et des ganglions), des douleurs osseuses et des atteintes viscérales nombreuses et variées (thromboses veineuses, pleurésies, troubles nerveux, lésions oculaires, etc...)

- L'évolution est constamment fatale et rapidement progressive de la maladie dont la durée moyenne est de 2 à 8 semaines (formes aiguës). D'autres formes, dites subaiguës, se prolongent pendant 3 à 4 mois.

2.- Hématologie

a) Hémogramme

- Formule leucémique : leucocytose et leucoblastose.
Leucocytose généralement modérée entre 15.000 et 50.000 éléments avec 50 à 80 % de leucoblastes, à côté desquels les seuls éléments constatés sont des polynucléaires (ou parfois des lymphocytes) adultes.
Ce phénomène (absence des formes représentant les stades de développement intermédiaire) est connu sous le nom d'hiatus leucoemicus. Présence de bâtonnets d'AUER : inclusions cytoplasmiques dans certains leucoblastes.

Anémie presque constante, normochrome, grave, rapidement progressive.

- Leucoblastose sanguine, sans leucocytose

- Leucose aleucémique (cas rares)
Parfois, pendant une partie de l'évolution seulement, plus souvent en ces cas, de bout en bout. Nombre de G.B. rarement normal ; plus souvent leucopénie avec neutropénie.

b) Myélogramme

Il est caractéristique et montre une leucoblastose médullaire à 90-95 %, aussi bien dans les leucoses leucémiques que dans les leucoses aleucémiques.

B.- FORMES CLINIQUES DE LA LEUCOSE AIGUE SE TRADUISANT PAR UNE FIEVRE ISOLEE, OU PLUS SOUVENT PAR UN ETAT FEBRILE AU PREMIER PLAN DU TABLEAU, ASSOCIE A D'AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES SYETOMATIQUES DE LEUCOSE ET DONT L'INTENSITE EST VARIABLE.

1.- Formes hyperpyrétiques

La fièvre élevée, à oscillations capricieuses, associée à une asthénie et à une prostration très importantes, qui ne sont que des manifestations générales faisant partie du tableau caractéristique de la période d'état des formes habituelles, peuvent résumer à elles seules toute la symptomatologie dans ces formes cliniques.

L'importance de la fièvre et de la prostration peuvent faire porter le diagnostic de fièvre typhoïde ou de septicémie à streptocoques. L'hémoculture qui décèle avec une certaine fréquence un streptocoque ou d'autres cocci dans le sang, peut accroître la confusion, qui n'est rectifiée que par l'examen du sang ou la ponction sternale.

2.- Formes se camouflant sous le type d'une anémie fébrile aiguë

Mais l'anémie leucosique ne s'accompagne pas, comme l'anémie de LEDERER-BRI des symptômes d'une forte hyperhémolyse.

3.- Formes fébriles et algiques (ou formes osseuses)

Des douleurs vives des os longs accompagnées de fièvre sont souvent les seules manifestations de la leucose ; elles sont localisées à un membre ou étendues à plusieurs membres. Tantôt, elles siègent fixes au niveau d'une épiphyse, le genou particulièrement, tantôt elles sont mobiles ; le plus souvent les régions douloureuses ne sont pas modifiées. L'aspect radiologique du squelette peut rester négatif ou montrer des lésions d'ostéoporose généralisée.

Ainsi les diverses formes symptomatiques de la leucose aiguë exposent à de nombreuses erreurs. Elles peuvent faire évoquer les affections les plus variées.

C.- FORMES HEMATOLOGIQUES DES LEUCOSES AIGUES POUVANT PAR SUITE DE LEUR CONSTATATION AU COURS D'UN ETAT FEBRILE INEXPLIQUE, FAIRE POSER UN PROBLEME DIAGNOSTIQUE DIFFERENTIEL.

Dans les formes cliniques symptomatiques précédentes, l'examen du sang et de la moelle permettait le diagnostic. Plus difficilement écartées sont les affections dont les symptômes sanguins ou même médullaires se rapprochent de ceux des leucoses aiguës

1.- Parfois "réactions leucémoïdes" aigues observées après de graves infections, particulièrement chez l'enfant. Il existe une leucocytose pouvant être très élevée et s'accompagner d'une leucoblastose sanguine qui atteint 15, 20 et même 30 %. Mais on ne constate ici ni la leucoblastose progressive et finalement presque totale (dans les cas présents au contraire régression totale), ni l'hiatus leucoemicus, ni les bâtonnets d'AUER. Enfin, la ponction sternale montre une moelle hyperplasique, mais qualitativement presque normale.

2.- Des "réactions leucémoïdes" comparables à celles des infections s'observant au cours des métastases carcinomateuses de la moelle osseuse. Aux éléments différentiels déjà indiqués, s'ajoute l'éventuelle constatation de cellules cancéreuses sur les frottis médullaires.

3.- Formes graves de l'adénolymphoïdite aiguë

L'aspect de certains mononucléaires à l'examen des frottis sanguins ressemble énormément au leucoblaste et une confusion entre les deux est possible. Mais dans la mononucléose infectieuse il n'y a ni anémie, ni hémorragies. Le myélogramme est sensiblement normal dans cette affection. La réaction de PAUL et BUNNELL est négative au cours des leucoses.

4.- Lymphocytose infectieuse aiguë

Il y a une très forte leucocytose : 50.000, 80.000 et 100.000 éléments, avec une très forte lymphocytose supérieure à 50 % et atteignant 80 %, faite de lymphocytes non altérés. Absence d'anémie et d'hémorragies. La moelle est normale ou subnormale.

D.- FORMES CLINIQUES DES LEUCOSES AIGUES

1.- Formes évolutives

Les leucoses subaiguës s'opposent aux formes aigues et suraiguës outre leur durée d'évolution plus longue, par le bloc de sortie des leucoblastes

qu'elles provoquent entre la moelle et le sang. Les cellules leucosiques en circulation ne sont qu'un reflet infidèle de la leucoblastose médullaire ; elles manquent durant une grande partie de l'évolution dans les formes cryptiques.

Cliniquement, elles évoluent sous une allure trompeuse, pauvre en symptômes, réduite par exemple à une fièvre évoluant d'une façon quelconque, souvent par poussées, d'aspect plus récurrent qu'ondulant, associée à une anémie progressive et à de l'asthénie. Les lésions bucco-pharyngées restent rares, la rate n'augmente de volume qu'au cours des poussées évolutives et souvent d'une façon modérée. L'évolution se prolonge durant plusieurs mois. C'est le myélogramme qui affirme le diagnostic.

2.- Leucémies avec tumeurs

Elles sont rares et ne posent pas souvent ni longtemps de problème diagnostiques quand elles sont à l'origine d'une fièvre paraissant inexpliquée. Les tumeurs d'accompagnement sont le plus souvent médiastinales ou ostéo-périostées. Dans les tumeurs médiastinales, il peut s'agir de la persistance du thymus, d'un lymphosarcome ou d'une lymphosarcomatose.

Il peut s'agir d'une tumeur abdominale profonde : lymphosarcome mésentérique ou rétro-péritonéal. Dans le cas de tumeurs ostéo-périostées, il s'agit du chlorome. Ces manifestations tumorales associées aux signes leucémiques cliniques et hématologiques sont habituellement assez acaractéristiques. Mais dans quelques rares cas de leucosarcomatose, durant la période tumorale aleucémique, la tumeur profonde abdominale ou médiastinale peut être latente et méconnue. Un problème diagnostique peut se poser devant une fièvre associée à une anémie et à une atteinte de l'état général. D'ailleurs, assez rapidement la survenue de la période leucémique fera poser le diagnostic.

3.- Formes hématologiques

Elles intéressent beaucoup plus le spécialiste et posent parfois un problème de diagnostic hématologique et non clinique.

a) leucémies myéloïdes aiguës
   - soit poussée aiguë terminale
   - soit poussée aiguë ou subaiguë initiale : variété plus intéressante à reconnaître car pouvant se réduire à une anémie et à un peu de fièvre.

- Formes aiguës de la leucémie myéloïde
- Formes de passage à la leucémie aiguë : leucémie à éosinophiles, à basocytes, à mégacaryocytes.

b) Leucémies lymphoïdes aiguës
- Formes typiques
- Formes cryptiques
- Formes de transition avec lymphosarcome

c) Leucémies monocytaires aiguës

d) Leucémies à éosinophiles

e) Leucémies à basophiles (à mastocytes)

f) Leucémies à mégacaryocytes. Il semble plutôt s'agir d'une variante de poussée aiguë au cours d'une leucémie myéloïde.

g) Leucémies à plasmocytes
- Formes typiques
- Crypto-leucoses

h) Leucémies aiguës associées à une érythroblastose (myélose érythrémique aiguë)

i) Réticulo-sarcomes leucémiques

j) Erythro-leucomyéloses aiguës

Ces diverses variétés de leucoses aiguës peuvent poser les mêmes problèmes diagnostiques que la leucose aiguë habituelle quand ils ne se traduisent que par une fièvre plus ou moins isolée et prédominante, paraissant inexpliquée. L'examen hématologique et le myélogramme font le diagnostic.

MYELOMES ET DYSGLOBULINEMIES

GENERALITES

L'électrophorèse, puis l'ultra-centrifugation et les méthodes immuno-chimiques sont venus dépister les anomalies protéiques plasmatiques à la base de diverses manifestations cliniques, en porter le diagnostic et les séparer d'autres tableaux analogues secondaires à diverses affections.

Ainsi ont pu être caractérisées la maladie de KAHLER ou myélome multiple des os et la maladie de WALDENSTROM. DAns le myélome, hyperglobulinémie qui est une dysglobulinémie sélective des y-globulines ; on distingue plusieurs groupes de y-globulines myélomateuses anormales. Les protéines urinaires de BENCE-JONES sont ces y-globulines anormales.

Dans les macroglobulinémies, c'est sur les β_2 globulines que portent les anomalies les plus évidentes.

Les manifestations cliniques de ces affections peuvent être classées en deux grands groupes ; celles qui traduisent le désordre fondamental et primitif, hypertrophie des organes hématopoïétiques, images ostéolytiques du plasmocytome ; et celles qui sont manifestement secondaires à la dysglobulinémie, hémorragies, oedèmes, insuffisance rénale, particulière propension aux infections à pyogènes, amyloïdose et ses conséquences.

Les graves désordres protéiques du myélome et du syndrôme de WALDENSTROM portent sur un groupe de globulines comprenant les y-globulines, les β_2 et M-globulines. Or, au cours des agamma-globulinémies congénitales ou des syndrômes voisins, c'est sur ce même groupe de globulines que porte le déficit. Ces substances sont probablement secrétées par une même famille de cellules, celles qui sont capables de synthétiser les anticorps. Ces cellules sont avant tout les plasmocytes, mais aussi probablement certains lymphocytes immatures que l'on trouve dans les centres germinatifs des nodules lymphoïdes.

Au cours des lymphosarcomes ou même de leucémieslymphoïdes chroniques, on a pu constater une ostéolyse, une protéinurie de BENCE-JONES et des anomalies globuliniques de type myélomateux. A l'inverse, d'authentiques macroglobulinémies ont été décelées dans le sérum de malades atteints de plasmocytome ou de leucémie lymphoïde chronique. Il semble que le syndrôme décrit par WALDENSTOM correspond à l'expression clinique, cytologique et biochimique de certains sarcomes des organes hématopoïétiques au cours desquels la prolifération porte sur des cellules particulières capables de synthétiser la β_2-macroglobuline.

Le problème des macroglobulinémies au cours des affections malignes est compliqué par la constatation possible de maçroglobulines dans le sérum de malades atteints de cancers épithéliaux variés. Il semble possible que dans ces cas la macroglobuline soit produite par des cellules globulino-formatrices, dont l'hyperplasie est secondaire et de nature non directement maligne (plasmocytose des cancers épithéliaux).

Il est certain que de graves désordres des globulines sériques peuvent être l'expression d'une hyperplasie inflammatoire du système réticulaire.

La macroglobulinémie a été signalée au cours de divers états pathologiques qui n'étaient sûrement pas de nature maligne (polyarthrite chronique évolutive en particulier). Il en est de même pour un autre désordre protéique rare et très remarquable, la cryoglobulinémie. On entend sous le nom de cryoglobulines des protéines qui précipitent lors du refroidissement et se redissolvent lors du réchauffement à la température du corps. Ces protéines sont presque toujours des γ-globulines. Les cryoglobulinémies surviennent dans des circonstances très variées, hémopathies malignes (plasmocytome, maladie de WALDENSTROM, lymphosarcome, leucémie lymphoïde chronique), maladies dites du collagène (lupus érythémateux, périartérite noueuse, sclérodermie) et certaines infections et parasitoses (endocardite maligne, Kala-azar, paludisme). Leur étiologie dans certains cas, demeure inconnue.

Si l'étude analytique des dysglobulinémies fait de remarquables progrès, les concordances entre la nature du désordre cytologique et celle des troubles protidiques n'ont pas encore pu être établies. Si ces dysglobulinémies s'observent au cours de sarcomes atteignant les cellules capables de synthétiser un groupe particulier de globulines, elles ne sont pas obligatoirement l'expression d'une hyperplasie maligne de ces cellules.

I.- MALADIE DE KAHLER OU MYELOME MULTIPLE

C'est une hémopathie maligne systématisée, intéressant la lignée plasmocytaire ; c'est un plasmocytome.

Il est peu d'affections qui soient aussi riches de manifestations cliniques et biologiques. Encore peu connue il y a 30 ans, elle est depuis, reconnue fréquente. Elle atteint surtout les sujets âgés après 40 ans (80 %) et le sexe masculin deux fois plus que le sexe féminin.

A.- TABLEAU CLINIQUE

Sa symptomatologie est aujourd'hui bien établie ; elle est dominée par un syndrôme osseux de type cancéraux, à la fois tumoral et ostéolytique, que trahissent les douleurs, les tumeurs, les fractures et surtout les images radiologiques de décalcification, lacunaires ou diffuses.

A l'atteinte dominante du squelette s'ajoutent les manifestations d'atteinte extra-médullaire diverses, celle du rein en particulier, une altération de l'état général progressive, de la fièvre et une anémie, qui sont en somme les signes habituels d'un cancer évolutif en voie de généralisation. La durée moyenne de l'évolution, toujours mortelle, est de deux ans.

Les diverses variétés de la maladie de KAHLER, solitaire, multinodulaire classique, infiltrante diffuse ou leucosique, sont étroitement liées et appartiennent à une seule maladie, la plasmocytose maligne, dont elles ne représentent que des modalités topographiques et dont l'unité est faite sur les trois plans, anatomique, cytologique, et biologique.

Le cadre classique de l'affection comporte une triade fondamentale :

- atteinte osseuse, responsable des douleurs et révélée par l'examen radiologique.
- prolifération plasmocytaire dans la moelle osseuse, entraînant l'ostéolyse et révélée par le myélogramme.

- hyperglobulinémie importante, avec protéinurie fréquente.

Polymorphisme d'aspect et de répartition des lésions osseuses ; leur tolérance est également très variable d'un cas à l'autre et leurs complications sont souvent imprévues.

Les crypto-leucoses plasmocytaires forment les chaînons qui relient le myélome osseux à la leucose à plasmocytes. Cliniquement, leur diagnostic est difficile car l'envahissement viscéral qui les caractérise reste souvent latent. Il faut attacher de la valeur à l'existence d'un gros foie ou d'une rate palpable et à la présence d'adénopathies. Il faut explorer systématiquement les fonctions rénales.

Les douleurs constituent le symptôme fondamental de la maladie de KAHLER et aussi le plus précoce ; révélatrices ou non, ces douleurs se distinguent en douleurs diffuses et en douleurs localisées. Les douleurs diffuses et erratiques sont d'origine osseuse ; elles sont rarement remarquées précocement ; elles sont négligées du malade si elles sont légères ou mal interprêtées si elles sont plus violentes, sourdes et profondes. C'est ainsi qu'aux membres, les douleurs ne sont pas reconnues d'origine osseuse, mais prises pour de la fatigue ou des crampes musculaires ; au crâne, pour de la céphalée ou des migraines ; autour des articulations, pour des rhumatismes, d'autant plus volontiers que ces malades ont l'âge de l'arthrose et que les myélomateux sont, non exceptionnellement, d'anciens rhumatisants. Si ces algies s'accompagnent de fièvre et de manifestations générales, elles sont attribuées au syndrôme fébrile et c'est seulement la persistance de celui-ci qui pourra alarmer finalement le malade.

Les algies localisées sont cinq fois plus fréquentes que les algies généralisées et marquent habituellement le début de la maladie. Ce sont quelquefois des douleurs osseuses électivement localisées en un point fixe ; ce sont le plus souvent des douleurs radiculaires ou névritiques.

Le myélome multiple entraîne une plus ou moins rapide atteinte de l'état général que l'on retrouve à un moment quelconque de l'évolution dans plus de 80 % des cas et parfois précocement (14 %). L'asthénie, l'amaigrissement progressif, l'anémie et les signes gastro-intestinaux se combinent plus ou moins, l'un des signes pouvant dominer les autres. La fièvre est fréquente (50 % des cas) à allure variable, soit fébricule, soit forte fièvre intermittente, ou ondulante, ou à crochets pseudo-palustres.

Diverses autres atteintes extra-osseuses, viscérales ou autres atteinte rénale, hépato-splénomégalie, adénopahties, localisations glandulaires, digestives, pulmonaires et cutanées, se combinent de façon variable et donnent à la maladie une allure protéiforme.

B.- ELEMENTS DE DIAGNOSTIC

1.- L'examen radiographique du squelette conduit devant un syndrome douloureux quelconque, une fracture spontanée ou une tumeur, beaucoup mieux que l'examen clinique, très souvent pauvre ou même négatif au début de la maladie, permet de suspecter ou de découvrir un myélome. Les images pathologiques les plus fréquentes siègent aux extrêmités des os longs ; les plus précoces sont justement situées là où l'examen radiologique du squelette est de technique et d'interprêtation délicates, râchis, côtes, bassin, crâne. Un diagnostic de myélome au début exige donc des clichés soigneux et même des stéréo-radiographies du point suspect.

Les images du myélome ne sont ni pathognoniques, ni uniformes. Images d'ostéolyse cancéreuse, elles revêtent plusieurs aspects : géodes circulaires bien limitées, soufflures claires élargissant ou évidant un segment osseux et amincissant la corticale qu'elles respectent longtemps, micro-géodes disséminées et conglomérées, donnant un aspect irrégulièrement moucheté, plages de décalcification dans nette limitation avec l'os normal décalcification diffuse et homogène, images linéaires de fracture incomplète, et enfin les écrasements osseux;

Quelque soit le type radiographique de la destruction, il est en général pur, sans réaction condensante de la trame ou du périoste alentour. Distinguées analytiquement, les images sont, ou groupées, ou variables suivant divers secteurs ; elles subissent des changements au cours des poussées évolutives de la maladie.

Les myélomes sans modification radiologique du squelette sont authentifiés par diverses publications ; ils sont rares et quelquefois confondus avec la maladie de WALDENSTROM.

Malgré l'étendue et l'importance des lésions osseuses, l'étude de la calcémie et de la phosphorémie, donne des résultats contradictoires et peu significatifs. La phosphatase alcaline est quelquefois légèrement augmentée, la phosphatase acide est normale.

2.- L'examen hématologique est capital, dans l'étude du myélome, aussi bien pour le dépister que pour l'affirmer.

a) L'hémogramme permet exceptionnellement le diagnostic directement ; mais, découvrant une anémie insolite et persistante, il force à demander le myélogramme qui est la clé du diagnostic.

D'autre part, la sédimentation globulaire est considérablement accélérée, au-delà de 100 à la première heure, et a sa traduction sur l'hémogramme, l'agglutination en pile des hématies, ou phénomène des rouleaux. Ces deux phénomènes, liés à l'hyperprotéinémie, ont une valeur d'orientation de premier plan pour le diagnostic du myélome.

L'anémie est à peu près constante mais à des degrés variables suivant les cas. Dans 30 à 40 % des cas, elle révèle la maladie. Presque toujours, le chiffre globulaire subit des fluctuations suivant les périodes évolutives, il s'infléchit à la fin. Le type de l'anémie est variable ordinairement normocytique et normochrome, elle affecte d'autres fois un type macrocytique hyperchrome ; de même, ont été signalés des cas d'anémie hémolytique auto-immune, des aspects d'anémie aplasique fréquente à la période avancée de la maladie. L'anémie du type myélo-érythroblastique, avec réaction myélémique et érythroblastique du sang, s'observe au cours du myélome comme au cours des carcinoses multiples des os ; elle a la même signification.

Tout aussi variable est le chiffre des G.B., tantôt au-dessous de la normale, tantôt nettement au-dessus, les chiffres de plus de 25.000 appartenant aux formes franchement leucosiques. Le pourcentage des leucocytes se trouve modifié diversement ; leucocytose neutrophile, habituelle des affections malignes, et parfois même avec éosinophilie ; leucocytose ou leucopénie avec granulocytes immatures, les myélocytes faisant partie de la réaction myélémique ; leucocytose ou leucopénie avec neutropénie et mononucléose relativement élevée ; leucopénie extrême avec agranulocytose ou au contraire conservation des proportions

Toutes les combinaisons sont possibles ; dans l'ensemble, c'est le mononucléaire qui domine sur la lame de sang. Cette mononucléose est faite de lymphocytes et de monocytes, ces derniers, souvent jeunes, atypiques.

Classiquement, les plasmocytes ne sont pas notés dans le sang périphé-

rique ; en réalité, leur apparition en faible proportion, 5 à 10 % des leucocytes, n'est pas exceptionnelle, principalement à la période terminale des myélomes ordinaires. Les plasmocytes sont jeunes, anormaux, nucléolés, aspect que l'on retrouve plus typique dans la moelle. Des cellules de morphologie intermédiaire entre le plasmocyte et le lymphocyte ont la même signification que les plasmocytes et doivent être distingués des lymphocytes vrais.

Les plaquettes sont en général diminuées modérément. La thrombocytopénie associée à la fragilité capillaire, véritable syndrome hémogénique acquis et la dysprotéinémie, expliquent les hémorragies.

b) Le myélogramme

C'est par lui qu'on affirme habituellement le diagnostic.

La ponction osseuse est rendue très aisée par le ramollissement des os qui se laissent pénétrer n'importe où. Le myélogramme obtenu par ponction sternale est presque toujours positif (95 %). En dehors des très rares cas de moelle sternale encore normale, il suffit à lui seul à porter le diagnostic de myélome multiple.

Cependant, la lecture du myélogramme n'est pas toujours facile et réclame l'oeil d'un cytologiste compétent. Il est fait de deux processus : la raréfaction du tissu myéloïde normal et la prolifération des cellules pathologiques ; la raréfaction est soit totale, soit relative ; pour être fréquente, elle n'est cependant pas constante car les lésions myélomateuses ne sont pas uniformément réparties. Au début, il existe encore de nombreuses plages de parenchyme myéloïde respecté et même parfois une exubérance érythroblastique beaucoup plus intense que l' érythroblastose normale ; elle a la même signification que l'érythroblastose cancéreuse. La prolifération des cellules pathologiques est faite de plasmocytes ; le myélome est un plasmocytome. Leur densité sur le myélogramme est très variable d'un cas à l'autre, d'un endroit à l'autre du squelette, et d'un moment à l'autre de l'évolution ; elle est de 10 à 98 % sur l'ensemble des cellules.

Lorsque le tissu myéloïde est encore partiellement conservé, les plasmocytes pathologiques, noyés au milieu des myélocytes et d'érythroblastes risquent de passer inaperçus. Lorsque le tissu myéloïde est raréfié, la plasmocytose émerge facilement et le diagnostic de myélome devient

évident. Les plasmocytes du myélome sont comme les cellules leucosiques et cancéreuses en général, des cellules proliférantes dont certaines gardent une morphologie assez voisine de la normale, et dont d'autres sont des plasmocytes pathologiques ayant les attributs de la malignité.

Il existe aussi des mononucléaires au noyau rond, que rien ne distingue d'autres cellules réticulaires de morphologie histio-monocytaire, ou histio-endothéliale, ou histio-lymphoïde.

Toutes ces cellules présentes sur le myélogramme à côté des plasmocytes, qui sont de loin les formes les plus nombreuses, ont la même origine ; elles sont issues du réticulum matriciel de la moelle rouge.

3.- Autres cytogrammes

Adénogramme, splénogramme, hépatogramme, liquides d'épanchement séreux et frottis de lésions cutanées, ont tous un grand intérêt et rendent le même service que le myélogramme. Tous dénoncent clairement la plasmocytose pathologique avec cellules typiques et atypiques.

4.- Etude humorale

Les perturbations humorales, et particulièrement celles des protides, sont si importantes au cours du myélome, qu'elles constituent un syndrôme biologique propre. Son intérêt dépasse le seul diagnostic de maladie de KAHLER.

Dans les urines, mise en évidence de la protéinurie thermolabile de BENCE-JONES ; ou d'une protéinurie simple, isolée ou associée à la protéinurie thermolabile.

Dans le sérum, existence d'une hyperglobulinémie avec inversion du quotient globulines/ albumine. L'hyperglobulinémie est une dysglobulinémie sélective ; l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse démontrent qu'elle est ordinairement une γ-globuline anormale.

C.- FORMES CLINIQUES SPECIALES : LES FORMES FEBRILES

- Il existe des formes hyperpyrétiques isolées qui évoluent sous le masque d'une septicémie.

- D'autres fois, la fièvre et l'altération de l'état général sont le mode de révélation de la maladie ; celle-ci évolue ainsi durant une période plus ou moins longue avant l'apparition de signes plus évocateurs.

- Il existe plus fréquemment des formes fébriles où l'hyperpyrexie d'aspect variable et associée à un certain degré d'anémie, à de l'anorexie, a été précédée et s'accompagne de douleurs osseuses, atypiques, méconnues du malade. Ces formes peuvent résumer toute la symptomatologie de la maladie durant une longue période de son cours ; l'aspect le plus caractéristique étant dans ces cas, revêtu par une fièvre du type ondulant, traduisant les poussées évolutives avec chaque fois aggravation de l'état général et de l'anémie, accentuation des algies et légère splénomégalie. Ces formes posent un diagnostic difficile, la plupart des signes pouvant être méconnus. La radiographie osseuse, l'étude du myélogramme ainsi que l'étude des perturbations protéiques, permettent cependant le diagnostic dans la plupart des cas.

D.- VALEUR RESPECTIVE DES METHODES DE DIAGNOSTIC

Malgré sa grande richesse symptomatique, la maladie de KAHLER n'est pas toujours de diagnostic facile. Longtemps, le myélome est pauci et monosymptomatique ; et, certaines maladies de KAHLER, déjà envahissantes et dont la radiographie squelettique prouve des géodes multiples et dispersées, se trahissent par un minimum de signes fonctionnels. Et, des symptômes, tels les algies, sont si communs après 40 ans, qu'ils ne sont pris en considération, après des mois, qu'en raison de leur persistance et de leur acuité.

Les méthodes employées pour le diagnostic du myélome, n'ont pas toutes la même valeur.

1.- La radiographie osseuse

Certaines remarques s'imposent sur la valeur de l'examen radiologique. Aucune image, même l'image lacunaire à l'emporte-pièce, n'est spécifique du myélome, qui, à tout prendre, se comporte comme un cancer ostéolytique. Les images, au début, sont quelquefois très discrètes, très localisées, et souvent éloignées des zones douloureuses, au niveau desquelles sont demandés les clichés. Seule, une radiographie du squelette entier évite de méconnaître des lésions muettes ; mais il est bien évident qu'on ne peut imposer cet examen systématique que si l'on suspecte déjà cliniquement le myélome ou une affection osseuse similaire.

C'est pourquoi, en pratique, les radiographies osseuses ne sont souvent établies qu'alors que le diagnostic de myélome est déjà assuré par un moyen plus simple : le myélogramme.

2.- L'hémogramme

Il n'a qu'une valeur d'orientation, de trois façons :

- lorsqu'il dénonce une anémie myélo-érythroblastique
- lorsqu'il donne le phénomène de rouleaux érythrocytaires
- lorsqu'il fait apparaître sur lame une certaine proportion de plasmocytes ou monocytes pathologiques.

Cependant, l'anémie myélo-érythroblastique appartient aussi au cancer métastatique, aux leucoses et réticuloses malignes. La plasmocytémie se voit en dehors du myélome ; et, l'hémo-agglutination n'est que la traduction microscopique de l'accélération de la sédimentation globulaire.

3.- L'accélération de la sédimentation globulaire

Elle est significative lorsqu'elle dépasse 100 à la première heure ; mais elle appartient à d'autres états pathologiques, les cancers évolutifs, les réticuloses, les collagénoses, les dysglobulinémies, le Kala-azar, etc...

4.- La protéinurie

La protéinurie thermolabile de BENCE-JONES est inconstante au cours du myélome ; et, par ailleurs, est authentifié en dehors du myélome ; au cours des cancers et de la maladie de WALDENSTROM. Quant à la protéinurie simple, lorsqu'elle est isolée, elle déroute plutôt qu'elle n'oriente, car les causes de protéinurie après 40 ans sont nombreuses, et le myélome est une des moins fréquentes.

5.- L'hyperprotéinémie

L'hyperglobulinémie du myélome n'est pas absolument constante. Inversement elle s'observe modérément augmentée dans beaucoup d'états inflammatoires, fortement augmentée au cours du Kala-azar et des cancers et à des taux comparables et même supérieurs à ceux de la maladie de KAHLER au cours de toutes les dysglobulinémies.

6.- L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse

Les données de l'électrophorèse ont une grande valeur. Mais le même pic sélectif dans les γ-globulines s'observe dans les diverses dysglobulinémies et, inversement, l'électrophorèse peut être en défaut, comme l'hyperglobulinémie peut manquer, au cours d'indiscutables maladies de KAHLER.

L'immuno-électrophorèse apporte certainement plus de précision en dégageant

la globuline du myélome, des autres dysglobulinémies. C'est un examen précieux, mais réservé au laboratoire de haute précision.

7.- Le myélogramme

Le myélogramme est bien la méthode la plus simple, la plus sûre ; mais il n'est pas infaillible et peut entraîner des erreurs, soit parce que la ponction n'a pas intéressé les lésions myélomateuses encore limitées (le fait est assez rare, surtout si on a soin de répéter les ponctions à des endroits distincts), soi parce que l'on attribue à un myélome de fausses images de plasmocytome. Celles-ci sont fournies par les myélogrammes de plasmocytose réactionnelle, au cours des états inflammatoires et des cancers métastatiques, de réaction lympho-plasmocytaire au cours de l'aplasie médullaire et de la macroglobulinémie de WALDENSTROM.

Dans tous ces cas, les plasmocytes sont adultes et normaux et leur densité est généralement faible. Parfois aussi, sont pris pour des plasmocytes pathologiques, des cellules anormales qui n'en sont pas, par exemple de petites cellules cancéreuses métastatiques de morphologie assez voisine.

LA MALADIE DE WALDENSTROM

Elle représente avec la maladie de KAHLER la deuxième dysprotéinémie de connaissance certaine. Aux anomalies des y-globulines et de la β-2, A-globuline propres au myélome multiple, s'oppose celle de la β-2 M-globuline caractéristique de la macroglobulinémie de WALDENSTROM.

Bien que semi-quantitatifs, les résultats qualitatifs de l'analyse immuno-électrophorétique, sont suffisants pour déceler l'augmentation massive des constituants lourds d'un sérum portant le déterminant antigénique β 2-M ; et d'obtenir secondairement une confirmation diagnostique par ultra-centrifugation. L'adoption d'une telle méthode sélective pour l'étude des hyperglobulinémies en général, des dysprotéinémies en particulier, met en évidence la fréquence relative de la "macroglobulinémie de WALDENSTROM".

A part le poids très élevé de cette globuline (macroblobuline), la maladie de WALDENSTROM se distingue de la maladie de KAHLER par l'absence de localisations osseuses importantes et de plasmocytose médullaire pure, remplacée partiellement par une réaction lymphoïde ganglionnaire et médullaire à type de crypto-leucose ; l'existence constante d'hémorragies; enfin, une évolution qui paraît plus lente que dans la maladie de KAHLER vraie.

Il faut remarquer cependant que le cadre de la maladie de WALDENSTROM reste encore assez incertain, tous les termes de transition pouvant exister entre les deux affections ; les myélomes avec cryoglobulinémie et hémorragies constituent une étape intermédiaire. Elle présente donc la même symptomatologie et les mêms déterminations que la maladie de KAHLER. L'évolution est plus lente, les manifestations hémorragiques semblent constantes, et il existe au fond d'oeil, des troubles caractéristiques de l'affection, signes d'hémorragie rétinienne avec stase et veines tortueuses.

Il n'existe pas de lésions osseuses décelables à la radiographie du squelette mais une ostéoporose plus ou moins intense, des tassements vertébraux.

L'hématologie révèle une anémie variable normo ou hypochrome, des modifications variables aussi quant au nombre des leucocytes et à la formule leucocytaire.

L'électrophorèse sur papier a un aspect caractéristique de pic élevé, pointu à base étroite, correspondant à la globuline pathologique. Hyperglobulinémie par ailleurs, comme dans le myélome. L'immuno-électrophorèse et l'ultra-centrifugation mettent en évidence les composés lourds, β-2 macroglobulines.

Le myélogramme montre une prolifération importante de cellules mononuclées comprenant des éléments lymphoïdes, des éléments réticulaires et quelques plasmocytes.

Il s'agit en somme d'une atteinte diffuse du système réticulaire mais les aspects lésionnels de l'affection peuvent être assez différents d'un territoire à l'autre.

La maladie de WALDENSTROM peut répondre à deux grandes étiologies :

- néoplasies, où la macroglobulinémie est de nature réactionnelle
- étiologie inflammatoire, parfois manifeste car secondaire à leishmaniose infections par virus ictérigènes, certains cas de lèpre et de paludisme.

L'irritation produite par un agent bactérien ou viral peut être suivie par un mécanisme endogène auto-entretenu. La macroglobulinémie est, en résumé, la traduction d'un processus réactionnel exagéré sous l'influence d'une irritation du système réticulo-endothélial par un agent exogène ou endogène.

HEMOPATHIES DIVERSES

POUVANT SE TRADUIRE QUELQUEFOIS PAR UNE FIEVRE PROLONGEE DE DIAGNOSTIC DIFFICILE

MALADIE DE BESNIER - BOECK - SCHAUMANN

Cette réticulose bénigne actuellement bien individualisée est loin d'être rare ; c'est une maladie de système qui touche le tissu réticulo-endothélial. Elle est d'expression très polymorphe et ses localisations sont multiples, atteignant la plupart des organes et des tissus.

Ses manifestations très variées sont surtout cutanées, ganglionnaires, pulmonaires, oculaires et osseuses. Ces divers troubles peuvent s'associer de façon variable, provoquant ainsi les syndromes les plus divers.

L'évolution de cette affection est variable, capricieuse, et bénigne. L'agent pathogène responsable de l'atteinte du système réticulo-endothélial est inconnu. Cette maladie atteint avec prédilection l'adulte jeune.

Parmi les nombreux syndromes réalisés on a signalé l'existence de formes fébriles. Celles-ci sont exceptionnellement pures et le plus souvent, il s'y associe une localisation pulmonaire, ganglionnaire ou osseuse qui permet le diagnostic.

Il semble que ces formes fébriles soient réalisées avec une certaine prédilection par les déterminations ganglio-médiastinales et pulmonaires de l'affection. D'autres fois, la fièvre réalise avec des manifestations articulaires, un tableau trompeur, évoquant le R.A.A.

La maladie de B.B.S. est fréquemment responsable de déterminations ganglio-médiastinales et pulmonaires qui peuvent évoluer sous l'aspect de nombreux syndromes anatomo-cliniques, sans autres déterminations viscérales et cutanées.

L'état général est habituellement bien conservé, mais quelquefois on note

de l'amaigrissement, de l'asthénie, des sueurs nocturnes. La fièvre classiquement absente, a été retrouvée par TURIAF dans la plupart des cas qu'il a observés. Elle s'allume indépendamment de toute surinfection et elle appartient en propre à la sarcoïdose. Cette fièvre est discrète, ne dépassant pas 38° en fin de journée, mais elle est tenace et durable, des semaines, des mois. Elle est souvent ignorée du malade. Elle s'accentue en cours des poussées de la maladie.

Elle peut revêtir une allure de "fièvre d'infection aiguë" et dominer le tableau clinique. Chez une des malades de TURIAF, elle s'alluma dès le début apparent des déterminations pulmonaires, sous l'aspect d'un état fébrile continu à grandes oscillations (37°5 le matin, 40° le soir), véritable fièvre hectique qui dura, inchangée, pendant près de 5 mois et qui ne fut pas influencée par une cure prolongée de streptomycine.

Ces grandes périodes de fièvre élevée de la sarcoïdose sont d'ailleurs mentionnés par VOGT qui cite les observations de BERG, FREUND, BERGUND, BERGSTRAND ; par MYLIUS et SCHURMAN, et par TURIAF.

C'est MOREAU qui, le premier en France, a attiré l'attention sur le mode de début articulaire de la maladie de B.B.S. Plus récemment, divers auteurs américains MYERS et GENDEL ont insisté sur la relative fréquence de manifestations articulaires au début et au cours de l'affection.

MYERS rapporte 4 cas de polyarthrite fébrile migratrice, dans lesquels le diagnostic histologique a été fait sur une biopsie ganglionnaire ou musculaire. GENDEL retrouve des douleurs articulaires fréquemment accompagnées de gonflement et de chaleur, mais peu sensibles au salicylate de soude, dans 6 des 24 cas rapportés. Il relate le cas d'un malade présentant une atteinte poly-articulaire aiguë qui a présenté pendant 6 mois une fièvre continue, sur laquelle ni la pénicilline, ni la streptomycine n'eurent aucun résultat.

Les signes articulaires évoquent le R.A.A. dont ils possèdent le caractère fluxionnaire et migrateur ; la fièvre est modérée, mais peut osciller entre 38° et 39°. On note une atteinte de l'état général avec amaigrissement, asthénie, sueurs.

La V.S. est modérément accélérée.

Le diagnostic de ces formes est très difficile. L'examen clinique doit rechercher très soigneusement une manifestation cutanée (souvent existence d'érythème noueux dans ces formes), des adénopathies périphériques ou médiastinales, une splénomégalie discrète, etc..., troubles qui auront alors une grande valeur d'orien-

tation et dont la biopsie donnera le diagnostic, quand elle est possible.

Le diagnostic de la maladie de B.B.S. se fonde sur plusieurs éléments complémentaires :

- Monocytose sanguine : inconstante
- Hyperprotidémie : inconstante
- Anergie cutanée à la tuberculine dans la grande majorité des cas, qui prendra toute sa valeur quand elle sera associée à des déterminations médiastino-pulmonaires évocatrices de tuberculose.
- I.D.R. avec un extrait de ganglion.
- Biopsie : Elle est l'élément capital à la base du diagnostic. Elle montre une image constante de nodule non caséeux épithélio-giganto-cellulaire. Le prélèvement peut être musculaire, ganglionnaire, bronchique ou cutané suivant la localisation.

THROMBOSES VEINEUSES

ETATS FEBRILES PROLONGES CHEZ LES CARDIAQUES

Une fièvre prolongée chez un cardiaque peut poser le diagnostic difficile de son origine rhumatismale ou bactérienne. Pour trancher ce problème, le clinicien devra s'aider des données cliniques (antécédents, examen clinique soigneux et complet), et surtout des données des examens complémentaires (biologiques en particulier).

Mais l'origine d'un état fébrile chez les cardiaques peut relever de nombreuses autres causes où la thrombose est au premier rang. Ainsi il existe des insuffisances cardiaques fébriles, tels le R.M. avec grosse oreillette gauche, où la fièvre, relève de la thrombose auriculaire, de phénomènes d'actérite pulmonaire ou de phlébo--thrombose des membres inférieurs. Un traitement anti-coagulant d'épreuve viendra dans ces cas à bout de la pyrexie.

THROMBOSE VEINEUSE MIGRATRICE RECIDIVANTE

Cette thrombose veineuse multiple se voit quelquefois dans certaines néoplasies viscérales qu'elle peut précéder ou accompagner. Elle accompagne aussi certaines hernies diaphragmatiques. Son étio-pathogénie est encore mal expliquée.

D'autre fois, cette affection paraît primitive et sa cause reste obscure. La maladie est en général bénigne sauf s'il y a atteinte des veines viscérales profondes. Elle atteint habituellement les veines superficielles, plus rarement les veines profondes.

L'affection procède par poussées alternant avec des rémissions; l'évolution se poursuit pendant des mois ou même des années.

Chaque poussée s'accompagne de signes locaux inflammatoires, d'un mouvement fébrile du type ondulant le plus souvent, les ondulations traduisant les poussées de la maladie, et de leucocytose.

Les signes locaux, inflammatoires de thrombose, passent inaperçus dans les cas de déterminations veineuses profondes.

Le diagnostic de ces formes est très difficile ; l'évocation systématique de cette étiologie devant une fièvre prolongée inexpliquée et la découverte d'une hypercoagulabilité sanguine pourront orienter le diagnostic et faire instituer un traitement anti-coagulant d'épreuve. Celui-ci, en amenant la disparition de la fièvre et en faisant rétrocéder les troubles fonctionnels provoqués par la phlébite profonde, constituera un argument de poids en faveur de la thrombose veineuse.

5.- ETIOLOGIES DIVERSES

A côté des grandes étiologies responsables de fièvre prolongée que sont les infections, les néoplasies, les collagénoses et les hémopathies, on peut quelquefois incriminer quelques causes moins fréquentes, parfois même exceptionnelles de fièvres au long cours longtemps inexpliquées.

CERTAINES FIEVRES PROLONGEES D'ETIOLOGIE NON INFECTIEUSE SONT SPECIALES AU NOURRISSON

- La maladie de BARLOW, et même une avitaminose C moins accentuée, peuvent produire une fièvre prolongée. Celle-ci précédera parfois longtemps les hémorragies, la gingivite et les signes osseux, pouvant être de différenciation difficile avec les autres causes de fièvre prolongée du nourrisson. Elle cèdera rapidement au traitement par la vitamine C.
- Certaines anémies hypochromes du nourrisson peuvent provoquer une fièvre peu importante mais prolongée qui cèdera à la thérapeutique martiale.
- La déshydratation et les troubles métaboliques sont générateurs chez le nourrisson de signes généraux rapides et graves et de fièvre généralement élevée et aiguë. D'ailleurs, le contexte clinique est ici évocateur.
- Les malformations cérébrales du nourrisson sont fréquemment responsables de fièvres prolongées irrégulières, faisant errer longtemps le diagnostic si on n'évoque pas cette étiologie assez spéciale.

- Enfin, il existe une cause assez fréquente de perturbations thermiques observée et décrite de longue date et en rapport avec l'alimentation du nourrisson. Elle relève le plus souvent de régimes trop secs, concentrés, n'apportant pas suffisamment d'eau, ce qui provoque des fièvres par troubles de la thermolyse. Plus rarement, c'est un excès de protéines qui est responsable de l'état fébrile.

HYPERTHERMIES D'ORIGINE NERVEUSE

La physiologie, l'expérimentation sur l'animal et les récentes données de la neuro-chirurgie sont à la base des acquisitions et des connaissances sur les "fièvres nerveuses" et les diverses fonctions de l'hypothalamus, qui contient entre autres, les centres nerveux présidant à la régulation thermique. L'atteinte de l'hypothalamus par un processus pathologique quelconque, peut être responsable d'un déréglement de ces centres et provoquer une hyperthermie d'origine nerveuse.

Cette hyperthermie peut se voir au cours des accidents vasculaires cérébraux et au décours des interventions neuro-chirurgicales. Dans ces cas, le contexte clinique ou étiologique associé est évocateur et l'hyperthermie ne pose en général pas de problème diagnostique.

L'hyperthermie qui accompagne les tumeurs du IIIème ventricule, et celle qui s'observe au cours des affections nerveuses inflammatoires sont plus intéressantes. L'hyperthermie nerveuse possède certains caractères propres qui sont assez évocateurs, mais inconstants. Elle est très irrégulière et les poussées fébriles peuvent désarticuler la courbe thermique par des crochets à 40°-41° voisinant avec des chutes brutales jusqu'à 35°5-36°. La température périphérique est moins élevée que la température centrale, le pouls est dissocié, parfois lent et la polypnée manque.

Une formule-numération sanguine normale, l'absence de cause générale et en particulier de cause infectieuse pour expliquer cette hyperthermie et l'existence de signes neurologiques traduisant l'atteinte diencéphalique sont beaucoup plus utiles pour orienter l'attention vers le système nerveux.

L'existence d'un diabète insipide, d'un syndrome adiposo-génital, de troubles de l'humeur et de l'affectivité, ainsi que des troubles du sommeil et de la conscience, sont évocateurs et permettent d'orienter le diagnostic.

LHERMITTE F. dit que l'hyperthermie est rarement constatée à l'état pur dans les tumeurs du IIIème ventricule. L'observation de ZIMMERMAN où la tumeur demeure

très localisée à l'hypothalamus et qui est responsable des formes les plus pures des déréglements thermiques est très rarement rencontrée. Elle concerne un malade âgé de 71 ans, qui présenta pendant plus d'un an un état fébrile irrégulier dont la cause ne put être retrouvée malgré toutes les investigations cliniques et complémentaires effectuées en vue de la dépister. Une pneumonie terminale permit de déceler à l'autopsie un petit lipome méningé, appliqué contre l'hypothalamus en arrière de la tige infundibulaire.

Dans la grande majorité des cas observés l'hyperthermie n'est pas isolée. Elle s'associe à des altérations opto-chiasmatiques, à divers syndromes traduisant l'atteinte diencéphalique et hypothalamique, et à des modifications radiologiques de la selle turcique.

Dans les atteintes inflammatoires diencéphaliques, l'hyperpyrexie peut relever de l'atteinte nerveuse centrale aussi bien que de la maladie infectieuse encéphalique ou méningée. En général, dans ces derniers cas, la fièvre est le plus souvent modérée et brève, disparaissant, une fois la phase aiguë de la maladie terminée.

De nombreux caractères cliniques accessoires sont en faveur de l'origine nerveuse de l'hyperthermie. Ainsi, l'existence de brusques poussées fébriles intenses et passagères, certaines hyperthermies intenses et permanentes dans diverses encéphalites à virus, les courbes thermiques désarticulées et les hyperthermies permanentes à 40°, plaident pour une origine nerveuse de l'hyperthermie. L'existence d'autres troubles diencéphaliques constitue un argument plus solide en faveur de cette origine.

Quelquefois, un épisode fébrile ayant présenté un début d'allure grippale, se prolonge sans qu'aucune cause ne soit décelée et tous les examens demeurent négatifs. Ce sera la survenue ultérieure d'un parkinson ou d'autres troubles centraux extra-pyramidaux, qui apportera la preuve clinique du diagnostic.

FIEVRES ENDOCRINIENNES

L'existence d'endocrinopathies fébriles prolongées semble très rare et NETTER pense que les fièvres au long cours ne sont jamais d'origine purement endocrinienne. Par contre, il décrit des endocrinopathies aiguës, brutales et fébriles :

- la crise aiguë hypertensive et en même temps souvent hyperthermique du phéochromocytome médullo-surrénal.
- les crises fébriles post-opératoires de la tétanie para-thyréoprive
- l'hémorragie surrénale du syndrome de Waterhouse Friedreichsen chez le nouveau-né
- les crises fébriles post-opératoires des thyroïdectomies
- les crises fébriles aiguës de l'ovarite scléro-kystique

Les rares formes fébriles prolongées de maladies endocrinienes qu'on peut observer semblent nécessiter l'intervention d'un facteur associé, responsable en grande partie de la fièvre, et le plus souvent facteur nerveux central.

GILBERT-DREYFUS n'a trouvé dans sa thèse que trois formes fébriles de maladie de BASEDOW, où la température fut franchement augmentée. F. BEZANÇON rapporte une observation dans laquelle un syndrome hyperthyroïdien fébrile remplaçait les règles absentes. DE GENNES cite également un cas où les poussées hyperthyroïdiennes s'accompagnaient régulièrement de fièvre.

Ces formes semblent répondre aux formes d'hyperthyroïdie d'origine nerveuse centrale, sans goître, ni exophtalmie et s'accompagnant d'amaigrissement et de tachycardie (névrose hypothalamique).

NETTER a observé et décrit des formes fébriles d'obésité avec syndrome parabasedowien. MARANON a décrit un syndrome analogue. Ces cas semblent en rapport avec un dérèglement des centres nerveux du IIIème ventricule.

L'étude des fièvres ovariennes amène NETTER à rassembler comme causes des "fébricules pré-menstruelles" deux types d'étiologies principales :

- Les cas où la fébricule est due à une infection atténuée, révélée par l'hypersensibilité physiologique cyclique des centres thermiques qui met en évidence une fièvre inapparente dans la première moitié du cycle. On peut ainsi retrouver une tuberculose, un foyer infectieux dentaire, nasal, urinaire, génital, biliaire ou autre.
- Les autres cas où la fébricule relève d'un état d'hypersensibilité neuro-végétative.

FIEVRES SIMULEES

On ne peut clore cette longue énumération des causes possibles d'une fièvre prolongée sans citer les fièvres simulées. Elles sont relativement fréquentes et nombre de cliniciens s'y laissent prendre tant les simulateurs sont habiles et les méthodes variées et ingénieuses.

D'autres fois le jeune âge de la simulatrice et son masque d'innocence provoquent la stupéfaction du praticien qui est depuis plusieurs semaines à la recherche d'une étiologie qui ne se laisse pas découvrir et qui n'avait absolument pas envisagé ce mécanisme d'hyperthermie .

Nous avons été personnellement dupés pendant trois semaines par une fillette de 8 ans 1/2 qui présentait une fièvre irrégulière, oscillant entre 36°5 et 39°. Dans ses antécédents, on notait un R.A.A. et il persistait un petit souffle systolique de l'apex. Toutes les recherches effectuées pour confirmer une rechute rhumatismale s'étant montrées négatives et un traitement par pénicilline et cortisone étant resté sans effet sur la température, la supercherie finit par être découverte :

L'enfant adressée au psychiatre, lui avoua qu'elle truquait sa température pour ne pas aller à l'école ; elle procédait pas petites tapes successives sur l'extrémité du thermomètre.

Généralement, un certain nombre de précautions systématiques effectuées quand on a des soupçons sont suffisantes pour permettre au praticien de n'être pas longtemps dupe et d'être à l'abri de mésaventures pareilles.

Le plus souvent, il s'agit d'une jeune fille ou d'une jeune femme où le contexte psychologique est favorable à l'hypothèse ; parfois, la névrose est apparente.

Chez ces malades, la fièvre est isolée, l'état général ne semble pas pâtir de cette "pyrexie" prolongée, l'appétit est le plus souvent satisfaisant et les

examens complémentaires sont muets : formule-numération sanguine, et vitesse de sédimentation globulaire surtout, sont normales.

Il est facile alors de contrôler soi-même la température rectale, ou de prendre la température axillaire ou buccale afin de la vérifier avec la température rectale. On peut aussi faire prendre cette dernière par une infirmière qui tiendra le thermomètre , après avoir placé la malade en observation.

On viendra ainsi à bout de ces fièvres simulées qu'il faudra évoquer systématiquement quand aucune étiologie n'apparaît, sans quoi, on risque un jour ou l'autre d'en faire les frais.

C O N C L U S I O N S

Au terme de ce long exposé, il est possible de se rendre compte des difficultés qui surviennent presque quotidiennement dans le diagnostic et la thérapeutique de certaines fièvres prolongées. Les quelques observations personnelles mettent en évidence les tâtonnements, les hésitations diagnostiques et parfois le sentiment d'impuissance qu'éprouve le praticien devant certaines pyrexies traînant pendant des semaines et des mois, sans laisser percer leur origine malgré la multiplicité et la répétition des investigations para-cliniques.

De nombreuses publications relevées dans la littérature médicale citent des cas analogues et avouent les difficultés et les écueils rencontrés en cours d'évolution avant de pouvoir poser le diagnostic.

Ce travail n'a pas la prétention d'être complet et de développer tous les aspects du problème et, le plan adopté n'est pas à l'abri de sérieuses objections. Il nous a semblé le mieux adapté à concilier les dogmes théoriques et l'attitude pratique du praticien en face d'une pyrexie inexpliquée prolongée. Nous avons surtout essayé de passer en revue dans leur ordre de fréquence les principales étiologies en cause.

Différents diagnostics probables s'offrent au clinicien devant un cas de fièvre tenace ne faisant pas sa preuve. Ce problème est déjà ardu à l'hôpital où le clinicien possède une plus grande expérience de ces cas et dispose par ailleurs d'un plus large éventail d'examens complémentaires. Ce problème s'avère encore

plus difficile pour le praticien isolé qui doit se contenter d'un minimum d'examens et qui subit souvent la pression du malade et de son entourage.

Le problème diagnostique et les attitudes adoptées sont différentes suivant que l'on intervient au début de l'affection ou à une période plus avancée de l'évolution.

L'écueil à éviter, au départ, quand la situation n'y oblige pas, est l'institution d'une thérapeutique hâtive, le plus souvent à base d'antibiotiques et de cortisone. Il faut éviter cette solution de facilité quand l'intérêt du malade ne force pas à y recourir, et quand elle est entreprise par routine et après un examen clinique non approfondi. La mise en observation et la prudence doivent être de rigueur dès le départ devant un syndrôme grippal bâtard. Cette attitude se révèlera plus payante par la suite. L'emploi inconsidéré d'une thérapeutique active est souvent aggressif, à base de difficultés diagnostiques supplémentaires modifiant ou camouflant la symptomatologie initiale et créant une pathologie nouvelle souvent trompeuse.

A une période plus avancée de l'évolution, l'analyse critique des troubles observés et l'étude des interférences médicamenteuses éventuelles sont conduites plus attentivement par le médecin qui dispose de données cliniques et évolutives ; ceci rétrécit le problème diagnostique par élimination de certaines hypothèses écartées par les données des examens biologiques ou autres.

Devant une fièvre cliniquement isolée ou associée à des troubles de l'état général, un des premiers problèmes est de déterminer si elle relève d'une étiologie infectieuse ou si elle traduit une affection non infectieuse souvent de pronostic réservé. En effet, les étiologies non infectieuses qui provoquent de la fièvre et celles qui débutent ou se manifestent durant toute leur évolution uniquement pas une hyperthermie élevée et persistante, sont très nombreuses.

Aussi, au même titre que l'étiologie infectieuse, il faut évoquer un mode de début purement fébrile d'une néoplasie ou d'une hémopathie ; évocation que doit suivre la recherche aussi tenace que poussée de ces affections.

La recherche diagnostique s'appuie sur l'étude des antécédents, l'analyse attentive des troubles présentés ainsi qu'un examen physique approfondi et complet. On s'aidera des diverses investigations para-cliniques à la recherche d'une étiologie.

Il est rare que la situation soit désastreuse au point de faire instituer immédiatement une thérapeutique active et massive non spécifique sans avoir un diagnostic précis. Cette façon de faire, qui n'est pas satisfaisante du point de vue objectif et logique se comprend humainement dans certains cas où elle est la chance qu'on ne peut pas refuser au malade. Il arrive que cette thérapeutique aveugle redresse une situation désespérée et récompense le médecin de sa hardiesse. Il existe aussi de nombreuses situations qui forcent le médecin à instituer une thérapeutique de ce genre sans diagnostic ; il n'en est pas pour autant blâmable.

Le plus souvent heureusement, l'état du malade laisse au praticien un certain temps de réflexion et permet d'effectuer les recherches et examens utiles au diagnostic. Si malgré ce délai, un diagnostic n'a pu être posé, un traitement actif à ce moment, peut être entrepris à titre d'essai. Cette thérapeutique permet souvent un diagnostic rétrospectif classant l'affection dans un cadre étiologique quelconque sans pouvoir en faire la preuve précise. Quelquefois, le test thérapeutique est assez spécifique et il est utilisé par le clinicien à titre diagnostique pour faire la preuve d'une affection hermétique aux investigations habituelles.

Dans les autres cas, où une thérapeutique entreprise à titre d'essai pendant une durée suffisante semble ne donner aucun résultat ou des résultats imparfaits, il faut abandonner cette attitude et envisager d'autres hypothèses. L'interprétation de certaines améliorations thérapeutiques doit être prudente ; il faut se méfier du cours capricieux de l'affection et ne pas croire à un succès thérapeutique alors qu'il ne s'agit que d'une rémission spontanée.

Il existe quelques examens complémentaires de grande valeur dans la recherche de l'étiologie d'une fièvre prolongée. La vitesse de sédimentation facile à effectuer, peut être d'un grand secours spécialement dans les néoplasies fébriles et les hémopathies fébriles.

Durant les périodes apyrétiques la V.S. est toujours très élevée, beaucoup plus que dans n'importe quelle maladie infectieuse. Si jamais une thérapeutique par antibiotiques ou cortisone a pu modifier certains troubles généraux (température, état général) et fonctionnels (algies diverses) ainsi que certains examens para-cliniques (correction de certaines anémies et de perturbation leucocytaires), ces traitements restent le plus souvent sans action sur la V.S. qui est un facteur d'orientation fréquemment utile et fidèle.

Le myélogramme systématiquement effectué devant une anémie inexpliquée est aussi indiqué devant tout état fébrile prolongé dont l'origine n'apparaît pas et à plus forte raison s'il s'accompagne d'anémie et d'altération de l'état général. Il est venu apporter une aide importante dans la recherche diagnostique. La diffusion et la facilité de cet examen interprété par un cytologiste compétent a singulièrement éclairé le problème des fièvres inexpliquées. Il permet de faire la preuve de la plus grande partie des hémopathies à traduction fébrile pure et de nombre de néoplasies viscérales latentes à traduction fébrile par la constatation de cellules métastatiques dans la moelle. Dans le cas où le myélogramme est normal, il permet de rejeter l'hypothèse de nombre d'hémopathies et rétrécit d'une façon appréciable l'éventail des étiologies possibles.

L'électrophorèse dans ses récentes applications, fournit des renseignements de grande valeur. Malheureusement, de par la complexité des techniques employées et de par la difficulté de l'interprétation des résultats obtenus, elle n'est pas à la portée de n'importe qui et demeure encore le privilège de centres bien équipés et de spécialistes entraînés. Elle seule permet le diagnostic certain d'hémopathies telles que le myélome multiple, la maladie de Waldenström, l'agammaglobulinémie et l'hypoprotéinémie idiopathique. Mais aussi l'apport de ses données est loin d'être négligeable dans de nombreuses autres hémopathies où elles peuvent aider un diagnostic hésitant et incertain par suite de données incomplètes fournies par les autres modes d'investigation. L'aide diagnostique ne se borne pas aux hémopathies, elle s'étend aussi aux néoplasies, aux collagénoses et à de nombreuses étiologies infectieuses. Dans tous ces domaines, l'étude électrophorétique des perturbations des protéines plasmatiques actuellement en plein essor, fournit des renseignements de premier ordre dans la recherche diagnostique.

De nombreux auteurs préconisent une laparatomie exploratrice chez des malades qui ont des épisodes répétés de fièvre avec atteinte progressive de l'état général, là où toutes les investigations sont restées vaines. Cette technique demeure parfois l'ultime recours permettant de mettre en évidence une étiologie restée jusque là obstinément latente. GERACI & Coll. ont étudié les cas de 70 malades de la Mayo Clinic qui présentaient de la fièvre sans origine déterminée et chez qui on a pratiqué une laparatomie exploratrice. Les résultats de cette étude montrent que chez 80 % environ des malades, la laparatomie permet de faire des observations intéressantes et dans 60 % des cas de poser un diagnostic précis. Dans 20 % environ des cas étudiés, l'exploration abdominale a révélé une maladie granulomateuse indé-

terminée et une infection non spécifique ; et pour 20 % environ de cas l'intervention n'apporta aucun renseignement. Le risque opératoire serait minime et la morbidité opératoire légère.

Mais parfois, aucune étiologie ne peut être mise en évidence malgré les investigations les plus poussées et malgré des semaines et des mois d'évolution. Il est des cas où la laparatomie, l'exploration du médiastin, et toutes les autres investigations que la radiologie et le laboratoire modernes mettent à notre disposition restent sans résultat.

On a connaissance de fièvres prolongées où la cause reste mystérieuse, inconnue échappant même à l'examen nécropsique ; sa nature et sa situation peuvent la rendre inaccessible aux diverses recherches entreprises. Sa révélation pourrait surprendre plus d'une fois le clinicien qui aura cependant passé en revue, semble-t-il, toutes les étiologies possibles.

Il existe en effet des causes de fièvre prolongée tellement peu fréquentes et tellement inattendues qu'elles dépassent nos capacités de détection et de synthèse. Il est aussi des causes tellement minimes et latentes qu'elles paraissent disproportionnées avec leurs conséquences générales : pyrexie élevée et irrégulière avec altération progressive de l'état général, et évolution fatale inéluctable, causée par un petit lipome méningé appliqué contre l'hypothalamus, comme dans l'observation de ZIMMERMAN.

La systématisation est artificielle dans le cas des fièvres prolongées ; on pourrait décrire une forme particulière pour chaque cas observé. Les surprises et les écueils sont quotidiennement renouvelés dans ce domaine. Toute l'expérience et la sagacité du praticien ne seront jamais de trop pour en venir à bout. Une omission dans la conduite de l'examen et des investigations, une hâte excessive dans la pose d'un diagnostic ou dans la conduite du traitement pourront avoir des répercussions sérieuses sur l'évolution de l'affection, aboutissant à une situation délicate ou compliquant un problème déjà ardu.

Parmi les nombreuses causes de fièvre prolongée nous avons personnellement relevé deux cas de cancer de la prostate à forme fébrile avec altération de l'état général et absence de signes locaux. Ces deux cas nous ont posé de nombreux et difficiles problèmes diagnostiques et ont évolué longtemps (un mois et demi et cinq mois dans le service) sans que la solution soit trouvée. C'est à leur sujet que les problèmes envisagés plus haut ont été passés en revue. Un

bon nombre des étiologies invoquées dans ce travail ont été successivement discutées et écartées grâce aux diverses méthodes de différenciation cliniques et para-cliniques et souvent à l'aide d'essais thérapeutiques plus ou moins opportuns.

Il nous semble utile de présenter ce travail bien qu'il soit incomplet car il rappelle certaines attitudes à adopter et certains écueils à éviter devant le cas d'une fièvre inexpliquée, prolongée. Certaines techniques complémentaires et certains détails permettront d'éviter une longue attente et trop de tâtonnements dans la recherche du diagnostic. Les deux cas de cancer prostatique nous semblent présenter un certain intérêt dans le cadre des cancers viscéraux latents à traduction fébrile ondulante.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur G. BOUDIN

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1.- ABEL, FLORENTIN & PIERSON Dépistage d'une métastase pulmonaire d'un épithélioma prostatique par le cyto-diagnostic bronchique Soc. Med. Nancy 26.11.1952

2.- ABLARD G. & LARCAN A. Hépatites amibiennes pseudo-speticémiques à formule sanguine normale. Soc. Med. Nancy 10.3.1954

3.- ABLARD G., LARCAN A. & BENHAMOU C. Apropos de 32 amibiases hépatiques des rapatriés. Considérations cliniques et thérapeutiques. Soc. Med. Nancy 14.12.1955

4.- ABLARD G. & LARCAN A. Caractères cliniques et hématologiques trompeurs des anémies palustres. Soc. Med. Nancy 3.5.1956

5.- AKERREN Leshyperpyrexies finales d'origine hypothalamique. Neurol. 1944 29 N° 3-4, 413-429

6.- ALBAHARY C. & HUTIN de VILLEROY Nouveau cas de fièvre périodique bi-mensuelle. Société Méd. des Hôp. de Paris 7.12.1951

7.- ALBEAUX-FERNET M., HOUSSET E. & BOULET-GERAUD Oestrogènes et régulation thermique. Ann. d'Endocrinologie 1948 T. IX N° 2 pp. 131-135

8.- ALBEAUX-FERNET M. Fièvre et Endocrinologie Vie Med. Juin 1957 pp. 787-791

9.- ALBRECHT F.R. Problem of obscure fever. G.P. I : 33-42 (April 1950)

10.- ALESSIO F. La Clinica 1942

11.- ALLISON F., Jr. SMITH M.R. & WOOD W.B. JR. Studies on pathogenesis ofacute inflammation. I. Inflammatory reaction to thermal injury as observed in rabbit ear chamber. J. Exper. Med. 102 : 655 668 - 1955

12.- ALT H. & BARKER H. Läk resällsk. Förhandl 1938 64 : 1

13.- ALVAREZ W.C. Brucellosis versus Neurosis. An attempt at an appraisal Gastroenterology 8 : 376 - 1947

14.- ALVAREZ W.C. So-called fever or brucellosis in nervous persons. Gastro enterology. 5 : 320 - 1945

15.- ANANTHANARAYAN R., PAI K.N., SANKARARAMAN R. An epidemia of undiagnosed fever among school children in South Kerala. J. Indian Med. Ass. 33 : 43-45 - July 1959

16.- ANDRE R. & DREYFUS B. La ponction ganglionnaire - Paris 1957 Expansion Scientifique française Edit.

17.- ANTES E.H. Thrombotic thrombocytopenic purpura - Ann. of Int. Med. pp. 512-536 1958

18.- ASK-UPMARK E. Svendska Läkartidn. 35 : 683 - 1936

19.- ASPER S.P. Jr. Personal communication

20.- ATKINS E. & WOOD W.B. Jr. Studies on pathogenesis of fever. I. Présence of transferable pyrogen in blood stream following injection of typhoïd vaccins. J. Exp. Med. 101 : 519-528 - 1955

20bis ATKINS E. and WOOD W.BK Jr. Studies on pathogénesis of fever. II Identification on endogenous pyrogen in blood stream following injection of typhoïd vaccine. J. Exp. Med 102 499-516 1955

21.- ATKINS E. & HUANG W.C. Studies on pathogenesis of fever with influenzal viruses. I. Appearence of endogenous pyrogen in blood following intravenous injection of virus. J. exper. Med. 107 : 383-401 1958

22.- ATKINS E. & HUANG W.C. Studies on pathogenesis of fever with influenzal viruses. II. Effect of endogenous pyrogen in normal and virus-tolerant recipients. J. EXper. Med. 107 : 403-414 - 1958

23.- ATKINS E. & HUANG W.C. Studies on pathogenesis of fever with influenzal viruses. III. Relation of tolerance to production of endogenous pyrogen. J. Exper. Med. 107 : 415-435 - 1958

24.- ATKINS E. Pathogenesis of fever. Physiol. Rev. 40 : 580-646. 7/60

25.- AUBERTIN E., LAVIGNOLLE A., BERNADEC P. & MARC Y. Forme fébrile d'un cancer du rein insoupçonné. Soc. Med. Bordeaux 11.2.1958

26.- AUBERTIN E. et BERNADEC P. Cinq observations de cancers fébriles méconnus. Soc. Med. Bordeaux 28.10.1958

27.- BALMIS A. THEVENET A. & PAGES M. La biopsie pré-scalénique dans des affections médiastino-pulmonaires Soc. Med. Montpellier - 5.7.1957

28.- BARDIAUX M. & SINGIER J. Les mycoses Revue Praticien 1.7.1956

29.- BARDSWELL N.E. & CARPENTER T.M. The metabolism and energy transformations of healthy man during rest. Washington 1910. Carnegye Institute Pub. N° 126

30.- BARIETY M., COURY Ch. & CHOUBRAC P. L'évolution des procédés d'exploration du médiastin - Acad. Nat. Med. 27.10.1953

31.- BARIETY M. & COURY C. Le Pneumomédiastin artificiel. Rapport à la Soc. française de Path. Resp. 27.6.53 publiés dans le Journal français de Med. et de Chir. thoracique, tome VII 1953 557-598

32.- BARIETY M. & COURY C. L'examen clinique et humoral d'un sujet porteur d'une tumeur du médiastin. Revue Praticien I Dec. 1955 pp. 3229-43

33.- BARIETY M. & COURY C. Le médiastin et sa pathologie 1958 Masson Edit.

34.- BARIETY M., POULET J. La Sarcoïdose de B.B.S. 1958 Flammarion

35.- BASTAI P. Le febbricole. Relazione al primo Congresso Soc. Med. Int. Tre. Venezie "Acta Med. patav". 1946

36.- BASTIN R. Les examens complémentaires à pratiquer chez un malade atteint de fièvre continue.
Revue Prat. 1.IO.I952 pp. 164I-I646

37.- BASTIN R. & CHASSIGNEUX J. Les fièvres ondulantes
Vie Med. Juin 1957 pp. 770-785

38.- BAUER J. Constitution and disease 2nd Ed. New york - GUME & STRATTON 1945

39.- BEESON P.B. Tolerance to bacterial pyrogens : role of reticulo-endothelia y sustem. J. Exp. Med. 86 : 39-44 1947

39bis.- BEESONPP.B. Temperature-elevating effect of substance obtained from polymorphonuclear leucocytes.
J. Clin. Med. 46 : 423-442 - 1955

40.- BEESON P.B. Fever in signs and symptoms : applied pathologic physiology ans clinical interpretation. C.M. MacBride Editor 2nd Ed. 1952 J.B. LIPPINCOTT Philadelphia

41.- BEESON P.B. Fever of obscure origin. Veterans Adminis. Techn. Bull 5 T.B. 10-72 (Mar.15) 1951

42.- BEESON P.B. Clinics 1943-1944 2 : 1361

43.- BEESON PB (Editorial) Leptospiral inf. of man
Ann. J. Med. 15 : 591 1953

44.- BEESON P.B. Fever Clinics 2 : 1361 1944

45.- BENDA R. & URQUIA D.A. Taux des éosinophiles sanguins et médullaires dans 52 cas de cancer du poumon. Soc. Med. Hop. Paris 7.3.I952

46.- BENDA R. & URQUIA D.A. Le granulogramme dans le cancer du poumon

47.- BENEDICT F.G. & CARPENTER T.M. The metabolism and energy transformations of healthy man during rest. Washington 1910
Carnegye Institue Publ. N° 126

48.- BENAZET F., SOHIER R. et FONTANGES R. Ponction-biopsie du foie dans le diagnostic des formes atypiques de Mononucléose et d'hépatite infectieuse - Presse Med. N° 74 1953 pp. I506-I509

49.- BENHAMOU E., ALBOU A. & GRIGUER P. Remarques cliniques, biologiques et thérapeutiques sur la maladie périodique.
Soc. Med. Hôp. Paris 19.2.I954.

50.- BENHAMOU E., ALBOU A. DESTAIN F., FERRAND B., et BOINEAU N. Périartérite noueuse et maladies périodiques
Soc. Med. hôp. Paris 19.2.I954

51.- BENHAMOU E., ALBOU A., CHICHE J.C., GRIGUER P. ° SUDUCA P. Périartérite noueuse. Echec d'un traitement cortisonique prolongé. Succès immédiat de la nivaquine. Soc. Med. Hôp.Paris I7.6.55

52.- BENNETT. I.L. consideration of fever of undetermined origin.
J.A.MA. Georgia Sept. 1956 45 389-394.

53.- BENNETT. IKL. Jr. and CLUFF L.E. Bacterial pyrogens ; Pharmacol. Revue 9 427-475 1957

54.- BENNETT I.L. Jr. and BEESON P.B. Properties and biologic effects of bacterial pyrogens Medicine 29 : 365-400 1950

55.- BENNETT I.L. Jr. and BEESON P.B. Studies on pathogenesis of fever. II. Characterization of fever-producing substances from polymorphonuclear leukocytes and from fluid of sterile exudates J. exper. Med. 98 : 493-508 - 1953

56.- BENNETT I.L. Jr., PETERSDORF R.G. & KEENE W.R. Paghogenesis of fever ; evidence for direct cerebral action of bacterial endotoxins. Tr. A. Am. Physicians 70 : 64-73 1957

57.- BENNETT I.L. Jr. Studies on pathogenesis of fever. V. Fever acompanying pneumococcal infection in rabbit. Bull. Johns Hopkinshosp. 98 : 216-235 - 1956

58.- BENNETT I.L. Jr. and DEESON P.B. Studies on pathogenesis of fever. I. Effect on injection of extracts and suspensions of uninfected rabbit tissues upon body temperature of normal rabbits. J. Exper. Med. 98 : 477-492 - 1953

59.- BENNETT I.L. Jr. Studies on pathogenesis of fever. III. Faillure to demonstrate fever-producing substances in tissues of leucopenic rabbit. Bull. Johns Hopkins Hosp. 98 : 1-6 1956

60.- BENNETT I.L. Jr. The significance of fever in infections Yale J. Biol. and Med. 26 : 491 - 1954

61.- BENNETT I.L. Jr. A consideration of fever of undetermined origin. J.A.M.A. Georgia 45 : 389 - 1956

62.- BERGENDAHL S. Acta Clin. Scand 77 : 563 - 1936

63.- BERGMAN P. Acta Obst. et Gyn. Scand. 1950, 29 : 1 suppl. 4

64.- BERMAN A review of fever of unknown origin. p. 8-13 Oct. 1956 Sinaï Hosp. Baltimore

65.- BERNHEIM M. & GILLY R. Formes atypiques du R.A.A. Revue Prat. 21.I.59 p.249

66.- BERNARD J. & MATHE G. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1951 - 1285

67.- BERNARD J. Maladies du sang Flammarion

68.- BERNARD J., MATHE G., et CHASSIGNEUX J. Le diagnostic régional des adénopathies malignes. Revue du Praticien 21.2.1955

69.- BERNARD J., FAURE C. & MATHE G. Diagnostic des adénopathies médiastinales Rev. Prat. 1.12.1955 pp. 3245-70

70.- BERNARD J. & SELIGMANN M. Myélomes et dysglobulinémies Rev. Prat. 1er Juin 1959 p. 1717

71.- BERTHRONG M. & CLUFF L.E. Studies of effect of bacterial endotoxins on rabbit leucocytes. I. Effect of intravenous injection of substances with and without induction of local Schwartzman reaction. J. Exper. Med. 98 : 331-348 - 1953

72.- BERTRAND M.L. "L.E. Cells" d'Hargraves et "L.E. Factors" d'Haserick dans le lupus érythémateux disséminé. Soc. des Sc. Med. de Montpellier 28.3.1952

73.- BEREUDES, H. BRIDGES R.A. & GOOD A. Fatal granulomatosus of chilhood Clinical study of new syndrôme, Minesota Med. 40 : 309-312 5/57

74.- BEST TAYLOR The physiological basis of medical practice 5 thed. Baltimore 1950 : 720

75.- BETOURNE C. Les données de l'examen hématologique (numération et formule) en dehors des hémopathies. Rev. Prat. 1.3.1954

75bis.- BETOURNE C. Comment détecter un abcès du foie chez un infecté
Revue Praticien 1.9.1956 pp. 2435-37

76.- BETZ H. & LIEGEOIS A. Pseudo-leucémie et tuberculose aiguë.
Acta Clinica Belgica 1953 Fasc. 2 Mars-Avril

77.- BILLROTH T. Beobachtungs-Studien über Wundfieber und accidentelle Wundkrankheiten. Arch. f. Klin. Chir. 6 : 372 1864-1865

78.- BINET J.P. Les abus des antibiotiques en chirurgie
Reuve Praticien, 11.9.1955 pp. 2403-2406

79.- BIRAM M.D. Aspects cliniques de la tuberculose dans un service de Pathologie infectieuse. Importance de l'étiologie tuberculeuse dans les fièvres de longue durée. (2 observations)
Med. Afr. Noire 16 au 31.12.1960 7 N° 24, 521-522

80.- BLANC F. Les abcès amibiens du foie
Revue Praticien I.9.1956 pp. 2399-2407

83.- BOTTIGER L.E. Fever of unknown origin. With some remarks on normal temperature in man. Acta. Med. Saand. 147 : 133-148 1953

84.- BOTTIGER L.E. Acta Medica Scand. 147 : 1330 - 1953
" 154 : 215 - 1956
" 156 : 477 - 1957

85.- BOTTIGER L.E. Pyrexies d'étiologie inconnue au départ. IV : La fièvre dans le cancer du rein
Acta Med. Scand. 1957, 156, N° 6 : 477-485

86.- BOTTIGER L.E. A.M.S. 156 : 469 - 1957

87.- BOTTIGER L.E. Les pyrexies d'origine inconnue au départ. III
Acta Med. Scand. 1957 156, N° 6 : 469-476

88.- BOUCHARD R.

88bis.- BOUCHARD R. Examen d'un nourrisson fébrile.
Revue du Praticien - 21.10.1957, p. 2977

89.- BOULET P., SERRE H., VALLAT G., MIROUZE J. & HENRIET H.
Histoire et épilogue d'une ostéose prostatique suivie pendans six ans et demi. Soc. Med. Montpellier 9.4.1954

90.- BOULARD C. & PIETRI H. Comment dépister l'abcès chez un dysentérique ?
Rev. Prat. 1.9.1956, pp. 2439-42

91.- BOUSSER J. Diagnostic clinique et hématologique d'une anémie
Revue Praticien 11 Mai 1953

92.- BOUSSER J. & SAVOIE J.C. Les splénomégalies myéloïdes de l'adulte
Le sang 1953, pp. 772-803

93.- BOUSSER J. L'éosinophilie sanguine - Rev. Prat. 21.5.56 pp. 1628-33

94.- BOUSSER J. Eosinophilie et leucémie - Rev. Prat. 11.7.57 pp. 2189

95.- BOUSSER J. & CHRISTOL D. A propos d'un cas de grande éosinophilie cryptogénique à évolution rapidement mortelle.
Soc. Med. Hôp. Paris 13.2.1959

96.- BOUDIN G., BARBIZET J. & AUFFRET M. Myélomes et traumatismes
Soc. Med. Hôp. Paris 9 Janvier 1959

97.- BOUDIN G., BARBIZET J., PETIN B. et BERGER J.
L'hypoprotéinémie idiopathique (à propos d'un cas compliqué de fièvre prolongée et terminé par une méningite purulente)
Soc. Med. hôp. Paris 30 Janvier 1959

98.- BOUDIN G., BARBIZET J. et BERGER J. Carcinomatose méningée sans signes d'envahissement des nerfs crâniens, ni des racines rachidiennes
Soc. Med. Hôp. Paris 9 Mai 1958

99.- BRAUDE A.I, CAREY F.J. & ZALESKY M. Studies with radioactive endotoxin II. Correlation of physiological effects with distribution of radioactivity in rabbits injected with lethal doses of E. coli endotoxin labelled with radioactive sodium chromate.
J. Clin. Investigation 34.: 858-866 - 1955

100.- BRODERS A.C., DOCHAT G.R., HERELL W.E. & VAUGHAN L.D.
Histoplasmosis producing vegetative endocarditis.
Review of litterature, with report of case - J.AM.A. 122 : 489-492 (June 19) 1943

101.- BROCARD H., CHOFFEL C., VANNIER R. et SOLIGNAC P.
Les adénopathies médiastinales cryptogénétiques et leurs rapports avec la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.
Soc. Med. Hôp. Paris 7 Mai 1954

102.- BRUSORI G. Il quadro radiologico del granuloma maligno mediastino-pulmonare. La Radiologia Medica, 1954 t. 40 pp. 1007-1013

103.- BREEN G.E. Essentials of fever - Baltimore 1948 The Williams & Wilkin C°

104.- R. BURNAND Gazette des Hôpitaux - 19-26 Janvier 1952

105.- BUTTURINI U. Ciorn. Clin. Med. 1936

106.- CACHIN M. Formes anatomo-cliniques des abcédations hépatiques
Rev. Prat. 1.9.1956 pp. 2389-97

107.- CANNON W.B. & GEIGER Rôle of adrenal secretion in the chemical control of body temperature - Ann. J. Physiol. 1927 466

108.- CARAMANIAN M. Diagnostic biologique du R.A.A.
Revue Prat. 21.I.1959 p. 273

109.- CAROLI J. La valeur diagnostique de la laparoscopie dans les affections hépato-biliaires -
Gazette Med. de France 1er Mai 1956 pp. 799-804

110.- CAROLI J., PARAF A. & LEYMARIOS J. Les septicémies portales
Rev. Med. Chirurg de Mal. du Foie 1957, 33, pp. 1-10

111.- CAROLI J. & PLATTERBROSE R. Septicémies porto-caves
Sem. Hôp. Paris 1958 pp. 472-488

112.- CASTAIGNE P. Diagnostic des fièvres prolongées
Revue Praticien 1er Octobre 1952 2 N° 25 1655-1659

113.- CASTAIGNE P. Considérations physio-pathologiques sur la régulation thermique et la fièvre. Rev. Prat. 1.10.1952 pp. 1633-1639

114.- CASTAIGNE P. Les diverses localisations de la maladie de B.B.S.
Rev. Prat. 11 Février 1953 - P. 303

115.- CASTELLI D. La febbre nella insufficienza cardiaca
Min. Med. anno XL 1949

116.- CATLIN C.H., BINTCLIFFE E.W. & MARSON F.G. Lancet 2 : 170 - 1947

117.- CATTAN R., FRUMUSAN P. CERF M. & COHEN-SOLAL J.
Les hypogammaglobulinémies présumées idiopathiques de l'adulte
Soc. Med. Hôp. Paris 18 Octobre 1957

117bis.- CATTAN R. La distomatose à fasciola hépatica-
Revue Intern. d'Hépatologie - 1956 - pp. 749-776

118.- CAZAL P., CARLI G. & FISCHER J.
L'électrophorèse du sérum dans la maladie de Hodgkin
Soc. Med. Montpellier, 24 Juin 1955

119.- CAZAL P. Diagnostic des cancers secondaires du foie par la ponction-biopsie
Rev. Foie Juil.-Août 1945 N° 4 , pp. 224-230

120.- CHAPTAL J., CAZAL P., JEAN R., CAMPO C., LOUBATIERE R. & BONNET H.
Les réticulites diffuses infectieuses d'origine virale. Nouveaux aspects de la pathologie réticulo-histiocytaire. 18 cas observés chez l'enfant.
Le Sang 24ème année N° 8 1953 P. 712-747

121.- CHAPTAL J., JEAN R. et Mme CAMPO C. Le diagnostic de la maladie de Bouillaud chez l'enfant. Rev. du Prat. 21.II.1954 pp. 2791-2796

122.- CHATONNET J. Physio-pathologie des hyperthermies
La Vie Med. Juin 1957 pp. 761-68

123.- CHEVALLIER P. & CHRISTOL D. Tuberculose des organes hématopoïétiques
Revue du Praticien 21 Mai 1954

124?- CHEVALLIER P., BERNARD J., BILSKI G., PASQUIER & CHRISTOL D.
La tuberculose aiguë pseudo-leucosique
La Sem. Hôp. N° 13 - 20 Février 1954 p. 765

125.- CHEVAT H., CHARLET R., ADENIS L., AVINEE J.C.,
Prolonged fever with difficult diagnosis
Lille Med. 5, pp. 702-705 - Septembre 1960

126.- CHRISTOL D. Les métastases médullaires des épithéliomas - Aspect clinique et hématologique. Rev. Prat. 21.5.56 pp. 1641-54

127.- CHRISTOL D. Généralités sur les éosinophilies
Rev. Prat. 11.7.57 pp. 2171

128.- CHURG. J. & STRAUSS L. Allergic granulomatosis, allecgic angiitis and periarteritis nodosa - Am. J. Path. 27 : 277 - 1950

129.- CIVATTE J. Les sclérodermies - Rev. Prat. 1.11.55 pp. 2941-52

130.- CLANTON E.L. Fever in carcinoma of colon and rectum
Am. J. Surg. 80 : 549-460 Oct/1950

131.- CLEMENT R., DUPERRET B., GERBEAUX J., COMBES-HAMELLE A. et Melle BOUVREAU
Réticulo-endotélioses aiguës de l'enfant
Soc. Med. Hôp. Paris 28.II.1952

132.- CLEMENT R. Maladie de Letterer-Siwe et Réticulo-histiocytoses aiguës.
La Presse Med. t.62, N° 36 pp. 762-63 19 Mai 1954

133.- CLOUGH W.P. Collagen diseases. Ann. of Int. Med. 1955 42 I

133bis.- CLUFF L.E. & BENNETT I.L. Jr. Factors influencing alteration of pyrogenic action of endotoxin by serum
Bull. Johns. Hopkins Hosp. 101 : 281-291 - 1957

134.- COLLINS R.D., SMITH M.R. & WOOD W.B. Jr. Unpublished data

135.- COLLAUB H. & MILETTO G. Le kala-azar - Rev. Prat. 11.3.1956 pp. 789-804

136.- CONTE M. Anémie et cancer de l'estomac

137.- Congrès - VIèmes Journées de Pathologie comparée de Langue Française
Montpellier 28-31 Mars 1955
Pr. LAVIER Les éosinophilies parasitaires
Pr. GAILLARD L'éosinophilie dans les filarioses
M.R. DESCHIENS L'étude comparée des éosinophilies parasitaires et non parasitaires
Dr. GUARCH (Barcelone) La moelle osseuse dans le kala-azar
MM. D & J. OLMER Epidémie de rickettsioses sur le littoral méditarranéen. La fièvre boutonneuse
JANBON M. & BERTRAND L. La fièvre Q.

138.- XXIème Congrès Français de Médecine - Paris 1957 - Rapport : 1 vol. et Communications : 1 volume - Masson Edit.

139.- CORNET A., HILLEMAND B. et DEBRAY C. Cancer de l'estomac - Tube digestif Encyclopédie MC.

140.- COSTE R., MALLARME J. & BOUREL M. La place de la corticothérapie dans le traitement des hémopathies - Ann. Med. t.54, N° 5 1953 p.377

141.- COSTE F. Relations des affections rhumatismales avec les collagénoses
Revue Praticien, 1er Nov. 1955 pp. 2955-66

142.- COSTE F., TURIAF J. & BLANCHON P. Lupus érythémateux disséminés à forme polyarthritique - Bull. et Mem. Sté Med. Hôp. Paris pp.143-150 - 1953.

143.- COSTE F. & PIGUET B. Lupus érythémateux subaigü disséminé à forme articulaire
Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris pp. 132-143 - 1953

144.- COSTE F., PIGUET B., LACRONIQUE F. & FRANCON J. L.E.D. à forme polyarthritique confirmés par la présence de cellules de Hargraves.
Bull. et Mem. Soc. Med; Hôp. Paris 177-203 - 1954

145.- COSTE F. Délimitation des différentes collagénoses
Soc. Med. Hôp. Paris - 13 Juin 1958

146.- COUTURE H. Les vicissitudes de diagnostic des grandes pyrexies. A propos de deux observations de fièvre prolongée.
Maroc Med. Oct. 1958, 37 N° 401, pp. 993-995

147.- COURY C. & SALAUN O. Techniques d'exploration et diagnostic radiologique des affections du médiastin. - Encyclopédie Médico-chirurgicale (t. III - Radiodiagnostic), fasc. 32.535, A-10 à C-40 - 1954

148.- CRANSTON W.I., GOODALE F.Jr. WENDT F. & SNELL E.S.
Rôle of leucocytes in initial actions of facterial pyrogens in man - Clin. Sc. 15 : 219-226 - 1956

148bis.- CRANSTON W.I., GOODALE F. Jr., WENDT F. & SNELL E.S. Properties of human endogenous pyrogen - Clin. Sc. 16 : 615-626 - 1957

149.- CREYX M., LENG-LEVY J., DAVID-CHAUSSE J. & SERRES A.
A propos d'un cas de périartérite noueuse - Soc. Med. Bordeaux 4 Mai 1954

150.- CROIZAT P., GIRAUD M., BRET P., RENDU G. & ANJOU A.
Radiographies et stratigraphies abdominales dans les adénopathies profondes - Le Sang 1955, N° 5 pp. 509-20

151.- CZYZYK A. & POIRIER A. Atrophie subaiguë du foie et hypogammaglobulinémie Sem. Hôp. Paris 1884 - 1961

152.- DALLA VOLTA A. Bull. Scienze Med. A CV, Fasc. I - 1933

153.- DARNIS F., PREVOT A.R. & RAPIN M. Contribution à l'étude des coryne bactérioses humaines - Soc. Med. Hôp. Paris 19 Mars 1954

154.- DEBRAY C. & HARDOUIN J.P. & FAYE C.M. Les formes digestives de la maladie de Hodgkin - Rev. Prat. 11 Juin 1957 pp. I891-5

155.- DEBRE R., CHAPTAL J., JEAN R., Mme CAMPO C., Melle ALRAM D., JANBON M., BRUNEL D., CARLI J., BERNHEIM M, FRANÇOIS R. & MOURIQUAND C. Rhumatisme articulaire aigû de l'enfant - Journée Pédiatrique de la Clinique des Maladies de l'enfant. Montpellier 23.I.55

156.- DEBRE R., MOZZICONACCI P. NOUAILLE J. Eléments du diagnostic de la maladie de Bouillaud, in Arch. des Mal. du coeur et des vaisseaux 48ème année, N° 1, pp. 76-93 - Janvier 1955

157.- DE BENEDETTI E. Min. Med. n° 27 - 1943

158.- DE CANDIA L. Arch. Pat. e Clin. Med. Vol. II - 1929

159.- DE GENNES L. Les fièvres endocrino-sympathiques - Journal de Med. & Chir. pratique, 10 Janvier 1934 pp. 8-10

160.- DEGOS R., DUPONT A., LE COULANT P., TEXIER L., MIDANA M.A. & Melle LEONE R. Les dermatomyosites - Nancy et Vittel 29-30 Mai 1953

160bis.- DEGOS R. Les dermatomyosites - Rev. Prat. 1.11.55 pp. 2919-26

161.- DELANNOY Les tumeurs secondaires des os - Rev. Praticien 11.4.54

162.- DELAUNAY A. Inflammation et substances anti-inflammatoires Revue du Rhumatisme - 1955, p. 745

163.- DELAUNAY A. Le collagène et le mode de production des scléroses. Progrès Med. 1953 pp. 16-18

164.- DELAITRE & FONTY A gamma globulinémie et infections récidivantes chez l'enfant - Soc. Med. Hôp. Paris 18.2.1955

165.- DELARUE J., GAUTHIER P., VILLARD & ORSEL L. Techniques de prélèvement et de préparations cytologiques, leur indications, leurs résultats Sem. Hôp. Paris N° 24, pp 1011-35 - Mars 1952

165bis.- DELARUE J. ET DEPIERRE R. Les formes thoraciques de la maladie de Hodgkin Rev. Prat. 11 Juin 1957 pp. I873-84

166.- DEPAILLAT & POTARD G. Tuberculose ganglionnaire, granulie et réticulose Soc. Med. Hôp. Paris 22 Février 1957

167.- DEPARIS M., SARRAZIN A. & BLAMOUTIER J. Le difficile traitement d'un état fébrile. Rev. Prat. 1er Sept. 1954 - pp. 2047-2048

168.- DEPARIS M., GIROUD P., SARRAZIN A. & ARDAILLOU A.
Forme fébrile continue de la fièvre Q.
Rev. Prat. 11 Octobre 1956 - pp. 2349-53

169.- DE SEZE S., FLAMAND & DESMICHELLE Etude de la vitesse de sédimentation globulaire dans les cancers secondaires des os.
Soc. Med. Hôp. Paris 16 Janvier 1953

170.- DE SEZE S., & RYCKEWAERT A. Les rhumatismes articulaires inflammatoires.
Paris 1957. Edt. J.B. Baillière & fils.

171.- d'ESHOUGUES J.R. Les glucoprotéines sériques dans la maladie de Bouillaud
Algérie Med. 59, 1954 pp. 235-48 - Avril 1955

172.- d'ESHOUGUES J.R., BARSOTTI J. & GILLE C. Anémie fébrile grave par rupture spontanée d'une rate normale
Soc. Med. Hôp. Paris 12 Décembre 1958

173.- DESMONTS G. Etat actuel du problème de la toxoplasmose humaine
Archives françaises de Pédiatrie t.XI, N° 1 pp. 57-71 - 1954

174.- DOMART A. Les hyperthermies - La vie Med. Juin 1957 p. 749

175.- DONZELOT E. & KAUFMANN H. L'endocardite infectieuse à l'hémoculture négative - Rev. Prat. 11.6.1956 pp. 1877-83

176.- DOWLING H.F. The acute bacterial diseases
Philadelphia W.B. Saunders C° 1948 p. 224

177.- DREYFUS B. & NAJEAN Y. Pancytopénies idiopathiques chroniques sans splénomégalie - Rev. Prat. 11 Mai 1959 p. 1527

178.- After-DROLLET & LOWELL Am. Rev. Tuberc. 72 : 119 - 1955

179.- DROUET P.L., FAIVRE G., LAMY P., RANGER G. & PIERSON B.
Les cancers bronchiques sans traduction radiologique
Soc. Med. Nancy - 9 Mars 1955

180.- DU BOIS E.F. Why are fever temperatures over 106° F.
Am. J. M. Sc. 217 361 - 1949

181.- DUBOS R.J. & SCHAEDLER R.W. Reversible changes in susceptibility of mice to bacterial infections. I. Changes brought about by injection of pertussis vaccine or of bacterial endotoxins.
J. Exper. Med. 104 : 53-65 - 1956

182.- DURAS F.P. Hyperpyrexia due to hysteria - Lancet 2 : 39 - 1942

183.- DUROUX A., JARMOIN P. & DUCHENE G. Cryptoleucose aiguë d'évolution prolongée, associée à une primo-infection tuberculeuse.
Soc. Med. Hôp. Paris 14 Mars 1952

184.- EDHOLM P. & SELDINGER S.I. Acat Radiol. 45 : 15 - 1956

185.- EL ROOBY A. Pyrexia of undetermined origin.
J. Egypt Med. Ass. 42 : 332-46 - 1959

186.- EMMONS C.W., OLSON B.J. & ELDRIDGE W.W. Studies of the role of fungi in pulmonary diseases - Publ. Health. Rep. 60 : 1583 - 1945

187.- ENSELME J., DREYFUS J.-C. Séméiologie électrophorétique des protéines du plasma sanguin et de l'hémoglobine.
Editions Camugli - Lyon 1955

188.- FALCON-LESSES M. & PROGER S.H. Psychogenic fever
New-England J. Med. 203 1034 - 1930.

189.- FALCON, LESSES & PROGER S.H. Phychogenic fever
New-England J. Med. 203 : 1034 - 1930

190.- FAURE P. La toxoplasmose humaine (Epidémiologie-Enquête sérologique)
Thèse de Lyon - 1953

191.- FAUVERT R., HARTMANN L., MALLARME J. & BOIVIN P.
Renseignements fournis par l'étude quantitative et qualitative des protéines sériques au cours de 85 cas de maladie de KAHLER
Rev. Prat. 1er Janvier 1959 p. 1749

192.- FEZIG G. Il Policlinico - Sez Prat. 52, 777 - 1945

193.- FICK A. Sitz. der phys. med. Gesll. zu Würzbung 16 - 1870

194.- FIESSINGER N. Cancer du foie in "Diagnostic difficiles"
1943, pp. 423-435, Masson & Cº

195.- PLIPPIN H.F. Fever of undetermined origin : clinical notes on blind therapy and aimless laboratory testing

196.- FRANCO P.M. Rass. Inter. Clin. e Terapia 19, 249 - 1938

197.- FORTIN P. & BOUVAIN Y. Les endocardites aiguës ulcéro-végétantes
Rev. Prat. 1er Juin 1956 pp. I851-57

198.- FOURNIER M.A. Toxoplasmose acquise à forme fébrile monoganglionnaire
Soc. Med. Lille 10 Mai 1956

199.- FRESE J.B. Experimentelle Beiträge zur Aetiologie des Fiebers
Inaugural Dissertation, Universität zu Dor - 1866

200.- FRIEDMAN M. Hyperthermia as a manifestation of stress, life stress and bodily disease Ass. New-Ment. Dis. 29 : 433 - 1950

201.- FRIEDMAN M. Hyperthermia as one manifestation of neurocirculatory asthenia
War. Med. 6 : 221 - 1944

202.- GARCIN R. Considérations générales sur les maladies du collagène
XXème réunion neurologique internationale Paris 1955
Soc. Française de Neurologie - Rapport pp. 3-13

203.- GASTINEL P., FASQUELLE R. & BARBIER P. Eléments d'immunologie générale
Paris 1957 - Edit Masson.

202bis.- GARCIN R., MALLARME J. & ROND P. La macroglobulinémie de Waldenstrom
Soc. Med. Hôp. Paris pp. 562-573 - 1958

204.- GELIN G. Les splénomégalies tuberculeuses - Le Sang Nº2 p.172 - 1954

205.- GELMANN J.S. Deut. Arch. f. Klin. Med. 176 290 581 - 1934

206.- GENDEL B.R., YOUNG J.J., GRAINER D.J. Sarcoïdosis - A review with twenty four additional cases.
The Am. Journ. Med. 1952 - Vol XII, Nº 2, p. 205

207.- GERACI J.E., WEED L.A. & NICHOLS D.R. La fièvre d'origine obscure - Valeur diagnostique de l'exploration abdominale - Ralation de 70 cas
J.A.M.A. 21 Mars 1959 169 Nº 12 pp. I306-1315

208.- GERALD-LEFEBVRE & GAUTIER E. Les fièvres du nourrisson
Hôpital Mai 1956, 44 369-375

209.- GIARD P. & VERSTRAETE La périartérite noueuse - Etude clinique et pathogénique - Critères biologiques de la maladie.
Bull. Med. 1954 Nº 8, p. 187

210.- GIROUD P., DEROT M., PHILBERT M. & BERNARD J. Néo-rickettsiose chez un ouvrier agricole - Soc. Med. Hôp. Paris - 16 Nov. 1956

211.- GIROUD P., DEPARIS M. & SARRAZIN A. Etude clinique, épidémiologique et biologique des rickettsioses et des néo-rickettsioses en France. A propos de 7 observations. - Sem. Hôp. Paris 1956, p. 3073

212.- GLYNN L.E., HOLBOROW J. & DYWATERS F.G.L. Connective tissue Changes in rheumatic diseases. IIIème Congrès Européen Rhumato La Haye - 1955

213.- GOOD R.A. Clinical investigations in patients with agammaglobulinemia J. Lab. & Clin. Med. 44 : 803- - 1954

214.- GOSLING J.W.R. A case of unknown etiology Med. J. Geneesk 104 : 1225 - 8 June 1960

215.- GOSSET J. Les fièvres post-opératoires - Ann. Chir. 5 pp. 274-278 - 1954

216.- GRANT R. & WHALEN W.J. Latency of pyrogen fever : appearence of fastacting pyrogen in blood of febrile animals and in plasma incubated with bacyerial pyrogen. Am. J. Physiol. 173 : 47-54 - 1953

217.- GRAVELINK E. Contribution à l'étude des fièvres ovariennes Thèse Paris 1938 N° 204.

218.- GREENBERG D., NEY C.H., & FEIBUSH J. Arch. Int. Med. 90 : 395- - 1952

219.- GRIGSBY M.E. Fever of undetermined origin : an approch to diagnostic. J. Nat. Med. Assoc. - New-York Janvier 1959

220.- GRISLAIN J.R. La fièvre chez le nourrisson - Concours médical 28.9.1957 N° 39 pp. 4133-4134

221.- GRUPPER C. Lupus érythmateux et anti-paludiques de synthèse Soc. Med. Hôp. Paris 11 Décembre 1953

222.- GRUPPER C., RAITER B., HEWITT J., DAUSSET J. & LAVERGNE H. Lupus érythémateux aigü - Guérison avec la nivaquine seule Soc. Med. Hôp. Paris 19 Novembre 1954

223.- GUPTA N.N., KATIYAR B.C. Fever with myoclonus of unknown etiology - Report of five cases - Indian J. Med. S. 14 : 718-20 - Août 1960

224.- GUTMANN M. & Mme DAOUD Diagnostic précoce du cancer gastrique Acad. Nat. Med. 1er Décembre 1953

225.- HAAG R. Les élévations de la température dans un syndrôme endocrino-végétatif - Med. Klin. 47, 13 28.3.53 pp. 401-404

226.- HALE V. & EVSEICHICK O. Fraudulent fever - Am. J. Nursing 43 : 992 - 1943

227.- HAM T.H. A syllabus of laboratory examinations in clinical diagnostic Cambridge 1955 - Harvard. University Press

228.- HAMBURGER M. Fièvres ovariennes. Presse Med. pp. 154-156 - 1937 N° 9

229.- HAMMAN L. & WAINWRIGHT C.W. Diagnosis of obscure fever - Diagnosis of unexplained long continued, low-grade fever. Bull. Johns. Hopkins Hosp. : 58 109-133 (Feb. 1936)

230.- HANANT A. Streptococcie dentaire - Rev. Prat. 11.4.1955 p. 1140

231.- HANANT A. Schémas cliniques (fièvre prolongée longtemps inexpliquée due à un cancer secondaire du foie) - Rev. Prat. 1.5.55, p. 1321

232.- HANAUT A. L'évolution de la lymphogranulomatose bénigne Rev. Prat. II-4-56 p. 1185

232bis.- HANAUT A. Fièvre et lambliase intestinale. Rev. Prat. 11.11.55 p. 3153

233.- HANAUT A. Schémas cliniques - Rev. Prat. 1er Février 1957 p. 399

234.- HANAUT A. Schémas cliniques - Rev. Prat. 21 Mai 1957 pp. 1673-74

234bis.- HAND W.J. Unexplained fever - M. Clin. North Amer. 42 : 43-59 Jan.1958

235.- HARDOUIN P. Tuberculose intestinale - Tube digestif - Encyclopédie/M.C.

236.- HARRELSON Periodic fever in private practice J. Mich. Med. Soc. 59 : 1215-18 Août 1960

237.- HARSHA W.N. La fièvre dans le cancer. Aler. Surgeons Fev. 1952 18 229 Int. Surg. Dig. Mai 1952 53 N° 5 297-298

238.- HARTMANN F.A., BROWNWELL KA.A. Adrenal gland, Lea Febiger Philadelphie 1949

239.- HARVIER P. BRucelloses humaines - Rev. Prat. 21 Janv. 1955

240.- HARVIER P. Fièvres prolongées - Rev. Prat. 1er Octobre 1952 pp.1631-32

241.- HARVIER P., TURIAF J., CLAISSE R. & ROSE Y. Maladie de B.B.S. fébrile, à localisations multiples - Echec de la streptomycine, guérison spontanée - Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1950 N° 5 & 6 pp. 192-197.

242.- HARVIER P., PRESTEL M. & KARCHE J. Cancer secondaire du foie avec grande éosinophilie sanguine - Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 28.3.47 N° 11 & 12, pp. 261-264.

243.- HEISER S. & SCHARTZMAN J.J. Variations de l'aspect radiologique du squelette au cours du myélome multiple. Radiology Fev. 52 - p. 178-91

244.- HELLUY J.L. La forme aiguë classique des brucelloses. Rev. Prat. 21-1-1955

245.- HEMPSTEAD R. & PRIESTLY J.T. Proc. Staff Meet Mayo Clin. 27 : 67 - 1952

246.- HERVEUVAL R., MIDON J., CUNY C. et LARCAN A. Péritonite bacillaire pseudo-néoplasique - Soc. Med. Nancy 28 Nov. 1956

247.- HEWITT J. Le lupus érythémateux - Rev. Prat. 1er Nov. 1955 pp. 2906-16

248.- HOFER J.W. Fever of obscure origin. M. Rec. & Ann. (45 : 780-786 - Déc.51)

249.- HORSKY MASALEK Gynaecologya 1950 129 : 396

250.- HOWATH S. & MORRIS PRIESOL G. J.A.M.A. 1950 144 : 1562

251.- HOWELL I. Lancet 1948 , I : 517

252.- HUNTER H. Anxiety manifested by moderately elevated temparatures Rocky Mountain M.J. 44 : 908 - 1947

253.- HYMAN A. & HARVEY J.E. The pathogenosis of anemia in patients with carcinoma, in the American Jour. Med. VoL. XIX pp.350-56 Sept.1955

254.- ISAACSON N.H. & RAPPAPORT P. L'éosinophilie au cours des tumeurs malignes Ann. INt. Med. 25.12.1946, p. 843

255.- ISRAEL J. Deutsch Med. Wchnschr. 37 ; 57 - 1911

256.- ISRAEL H., DELAMATER L., SONES E., M. COL W.D., WILLIS aus Cap. Mirmelstein A. Histoplasmose disséminée chronique - Etude de ses rapports avec la sarcoïdose - The Amer. Journ. Med. 1952 Vol. XII N° 2 p. 252

257.- IVY A.C. What is normal body temperature ? Gastroenterology 5 : 326 - 1945

258.- JACKSON A. & KASS I. Relationship between periarteritis nodosa and sarcoïdisis Ann. int. Med. 38 : 288-311 Feb. 1953

259.- JANBON M. Valeur des méthodes biologiques applicables au diagnostic des brucelloses humaines. - Rev. Prat. 21 Mars 1952

260.- JANBON & BERTRAND La tuberculose miliaire autonome du foie Presse Med. 1631 - 1951

261.- JANBON M. & BERTRAND L. Thrombose veineuse multiple au cours d'une leucémie à monocytes. Soc. Med. Hôp. Paris 15 Mai 1953

262.- JANBON M., BERTRAND L, ROUX J., RIBSTEIN M. & MOHASSEB G. Deux nouvelles observations de fièvre Q. Soc. Scienc. Med. Montpellier 12 Février 1954

263.- JANBON M. & BERTRAND L. Sur quelques types évolutifs de la brucellose humaine Rev. prat. 21 Janvier 1955

264.- JANBON M., BERTRAND L, MAUDIN A. & Mme NAUDIN J. Corynebactériose anaérobie bactériémique de longue durée - Soc. Med. Hôp. Paris 27.I.1956

265.- JAYLE M.F., LEVY R., CAMUS J.P., COUMEL H., BETOURNE C. & BADIN J. Les tests d'écran de la formule protéique dans l'examen général du malade - Rev. Prat. 11.2.57 pp. 529-30

266.- JEUNE & HUMBERT G. Fièvre prolongée du nourrisson par dysplasie anhydrotique ectodermique - Pédiâtrie, 1960 15 N° 6 676-677

267.- JOHNSSON S. Nord. Med. 52 1434 - 1954

268.- JOUVE A., DELAAGE M. & MEDVEDOWSKI J.L. Les endocardites bactériennes Rev. Prat. 11 Juin 1956 pp. 1827-37

269.- JUSTIN-BESANÇON L., KLOTZ H.P., DEBRAY J., CHRETIEN H. & CORNET A. Aspects hématologiques de la tuberculose de la rate. Sem. Hôp. 20 Décembre 1953 N° 77 p. 4075

270.- KALLNER S. Arch. Int. Med. 1948 81 : 126

271.- KARK R.M. MUEHRCKE R.C., PIRANI C.L. & POLLACK V.E. Clinical value of renal biopsie - Ann. Int. Med. 43 : 807-47 10/55

272.- KEENE W.R. Pathogenesis of fever : fevers produced by intrathecal injection of endotoxin. Bull. Johns Hopkins Hosp. 99 : 103 - 1956

273.- KEEFER G.S. & LEARD S.E. Prolonged and perplexing fevers Boston, Little Brown and C° 1955

274.- KEMES J.F. & SAVOIE J.C. L'ostéomyéloselérose - Le Sang 1953 pp. 833-849

275.- KERBY G.P. & BARRETT J.A. Jr. Effect of hydrocortisone and of piromen in vitrio on leucocytes of patients receiving A.C.T.H. and cortisone therapy. - J. Clin. Investigation 33 725-731 - 1954

276.- KING M.K. & WOOD W.B. Jr. Studies on pathogenesis of fever IV. Site of action of leucocytic and circulating endogenous pyrogen J. Exper. Med. 107 : 291-303 - 1958

277.- KING M.K. & WOOD W.B. Jr. Studies on pathogenesis of fever. III. Leucocytic origin of endogenous pyrogen in acute inflammatory exudates J. Exper. Med. 107 279-289 - 1958

278.- KING M.K. & WOOD W.B. Jr. Studies on pathogenesis of fever. Relation of circulating endogenous pyrogen to fever of acute bacterial infections. J. Exper. Med. 305-318 1958

279.- KINTNER A.R. & ROWNTREE L.G. Long continued, low Grade, Idiopathic fever Analysis of 100 cases - J.A.M.A. 102 - 889-892 (March 24) 1934

280.- KIRCH Münsch. Med. Wchnschr. 1943, 90 : 655

281.-KLEMPERER P., POLLACK & BAEHR Pathologie of disseminated L.E. ARch. of Path. 1941, 32 p. 569

282.- KLEMPERER P., POLLACK & BAEHR Diffuse collagen disease. Acute disseminated L.E. and diffuse sclérodermа. J.A.M.A. 1942 119 pp. 331-2

283.- KLEMPERER P. The pathogenis of L.E. and allied conditions Annals of Inter. Med. Janvier 1948 28 N° 1 pp. 1-11

284.- KOURILSKY R., G. DECROIX & H. DUWOS Les problèmes posés par l'étude de la V.S. globulaire dans les cancers broncho-pulmonaires. Soc. Med. Hôp. Paris 11 Janvier 1952

285.- KOURILSKY R., MARCHAL M. Les troubles de la circulation artérielle dans les cancers du poumon et dans les tumeurs du médiastin. Applications diagnostiques de la cinédensigraphie. Soc. Med. Hôp. Paris 22.2.1952

286.- KOURILSKY M., REGAUD J., VOISIN G., RULLIERE G. & MATOSSY Y. Etude clinique et anatomique d'un lupus érythémateux aigü à forme articulaire - Soc. Med. Hôp. Paris 6 Juin 1958

287.- KRAGH L.V., JOFFE H.H. WELLS A.H. & ECKMAN R.J. Minesota Med. 36 488 19

288.- KUNKEL P. Personal communication

289.- LABADIE P. L'équilibre des protéines plasmatiques vu à l'électrophorèse Ses variations, leurs significations. Rev. Prat. I Janv. 1956 - pp. 67-72

290.- LACORNE J. & DISTEL R. La vitesse de sédimentations globulaire Rev. Prat. 1er Octobre 1954 - pp. 2329 - 2334

291.- LAFITTE A. Diagnostic du cancer secondaire du foie Rev. Prat. 21 Février 1958 - pp. 607- 619

292.- LAFON R., PAGES P. et MINVIELLE J. Etude de la vitesse de sédimentation globulaire, de la fibrinémie et de la bande de Weltman au cours d'affections neurologiques. Soc. Med. Montpellier 27 Avril 1956

293.- LAMACHE A., Mme CHEVREL M.L., BOUREL M. & RICHIER J.L. Particularités cliniques et histologiques d'un cas de réticulose maligne. - Soc. Med. Hôp. Paris 12 Nov. 1954

293bis.- LAPRESLE J., GRUNER J. & ISRAEL J. Les polymyosites Rev. Prat. 1er Nov. 1955, pp. 2929-39

294.- LANCE P. La tuberculose ostéo-articulaire. Les éléments d'un diagnostic précoce. Rev. Prat. 10 Avril 1956 pp. 1033-39

295.- LANDA E. Wien. Arch. f. Inn. Med. 28, 271 e 383 - 1936

296.- LANDING.-

297.- LANDY M. & SHEAR M.J. Similarity of host reponses elicited by polysaccharides of animal and plant origin an by bacterial endotoxins. J. Exper. Med. 106 : 77-97 - 1957

298.- LANDY M. & PILLIMER L. Increased resistance to infection and accompanying altération in properdin levels following administration of bacterial lipopolysaccharides. J. Exper. Med. 104 : 383-409 - 1956

299.- LANNING La regolazione del ricambio energetico - Ed. Fisiol. e Med - 1934

300.- LANGERON L., GIARD P. & CROCCEL L. Endocardite infectieuse et maladie de Bouillaud - Interréactions des deux affections - Utilité de l'électrophorèse - Soc. Med. Lille 28 Avril 1954

301.- LAURENCE M.G. Les abus des antibiotiques en chirurgie Soc. Med. Hôp. Paris 26 Oct. 1956

301bis.- LAVIER G. Les éosinophilies parasitaires - Rev. Prat. 11.7.57 pp. 2179

302.- LAUTIER P. Les mycoses pulmonaires - Rev. Prat. 21 Janv. 56 pp. 289-300

302bis.- LAVEDAN J. Les possibilités du laboratoire, notamment des examens cytologiques dans le diagnostic des cancers. Rev. Prat. 21.9.53

303.- LAWS W.J. Pyrexia of unusual origin - Brit. M.J. 2 : 157 - 1951

304.- LEBACQ, PLUYGER & Melle TIRZMALIS Le diagnostic de la sarcoïdose de B.B.S. et des autres affections granulomateuses par la ponction-biopsie du foie - Soc. Med. Hôp. Paris 10 Mai 1957

305.- LEIBOVICI D. Sur un cas de fièvre prolongée, d'origine endocrinienne Thèse Paris Nº 795 - 1934

306.- LEMIERRE Le diagnostic des fièvres continues par les méthodes biologiques Concours médical - Janvier 1953 Nº 5 pp. 389-392

307.- LEPINE P. & SOHIER R. Techniques de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus - 1954 Masson Edit.

308.- LESOBRE R. & OURY M. Diagnostic différentiel des tumeurs médiastinales Revue Praticien 1er Décembre 1955 pp. 3273-88

309.- LEVENT R. Le diagnostic des fièvres continues - Gaz. Hôp. 20.3.53 117-129

310.- LHERMITTE F. Les hyperthermies d'origine nerveuse - Rev. Prat. 1.10.52 p.1673

311.- LIAN C., DUPERRAT B. & SARRAZIN Les lupo-érythémato-viscérites malignes Sem. Hôp. Paris pp. 1905-22 - 1947

312.- LIEVRE J.A., Mme LIEVRE & HUBAULT A. Les maladies dites du collagène - Exposé historique et critique - Sem.Hôp. Paris 6.I.53 pp.47-55

313.- LIEVRE J.A. Les déminéralisations diffuses du squelette d'origine maligne Rev. Prat. 1er Avril 1959 p. 1093

314.- LILJESTRAND A. & OLHAGER B. Personal communication

315.- LILJESTRAND A. & OLHAGEN B. A.M. Scand. 151 : 525 - 1955

316.- LITTLE J.A. Benign primary pulmonary histoplasmosis : a common cause of unexplained fever in children.
Southern Med. J. 53 : 1238-40 - Octobre 1960

317.- LOEFER M. La protéinémie souvent paradoxale descancéreux
Acad. Nat. Med. 25 Novembre 1952

318.- LOOSER E. & SCHEINBERG L. Neurologie 7, N° 9 - Sept. 1957 pp. 601-609
(Les abcès du cerveau - Revue de

319.- LUZZATTI C.A. L'Ospedale Magg. di Novara. 5 - 1932

320.- LUBETZKI J. Cortisone et A.C.T.H. en pathologie infectieuse
Vie Medicale - 1954 t. 35, N 12 pp. 83-85

321.- LUMIERE A. A la recherche d'une réaction humorale spécifique du cancer
Acad. Nat. de Med. 19 Février 1952

322.- LUNDKIST J. Nord Med. 54, 1790 - 1955

323.- LUNEDEI A. & LIESCH E. Diagnostica funzionale - Ediz. Wassermann Milano 1941

325.- LYON D.M. & WALLACE H.L. The mean temperature in non-febrile Hospital patients - Brit. M.J. 1 : 980 - 1932

326.- MACNEAL W.J. Hyperthermia, genuine and spurious
Arch. Int. Med. 64 : 800 - 1938

327.- MAC PHASON & PETERSON Annals of western - Med. & Surg. 1947, 1 : 59

328.- MALLARME J. L'érythroblaspose cancéreuse - Le Sang 24ème Année N° 9 - 1953

329.- MALLARME J. Les sarcomes ganglionnaires - Rev. Prat. 21 Février 1955

330.- MALLARME J., FAUVERT R., HARTMANN L. & ORCEL J.
Etude clinique et hématologique de la maladie de KAHLER (myélome multiple) Rev. Prat. 1er Janvier 1959 p. 1721

331.- MALLARME J., HARTMANN L., BOIVIN P., ORCEL L. & FAUVERT R.
La macroglobulinémie de WALDENSTROM
Sem. Hôp. Paris - 1957, pp. 1519-1545

332.- MALLET R. Les fièvres prolongées de l'enfant et du nourrisson.
Revue Praticien 1er Octobre 1952 pp. 1667-1670

333.- MAMOU H. La maladie périodique - Paris 1957 - Ed. Expansion Scientifique

334.- MANNES P., VAN WYMEERSCH H. & DERRIKS R. Fièvre périodique avec infiltrations pulmonaires et leucocytose (Rickettsiose à R. Prowazecki, filariose ou réticulose maligne).
J. franç. Med. Chir. thor. - 1959 pp. 601-607

335.- MARANON G. Arch. d. Med. Circ. y Esp. 24, 145 - 1926

336.- MARCHAL G. BEAU H., DUHAMEL G. & TOULOUSE J.
Association de tuberculose dans 1 cas de métaplasie myéloïde avec ostéo-sclérose.
Soc. Med. Hôp. Paris 9 Juillet 1954

337.- MARCONI F. Le febbricole - Edit. Vallechi - Firenze - 1950

336bis.- MARCHAL G. Les formes aiguës de la maladie de Hodgkin
Rev. Prat. 11.6.1957 pp. 1858-71

338.- MATHE G. & NAJEAN Y. Eosinophilie et hémopathies - Rev. Prat. 11.7.57 p.2199

338bis.- MATHE G. Les ponctions osseuses et le myélogramme - Rev. Prat. 21.2.1954

339.- MATTEI C. Clinique médicale pratique - Paris, Masson & Cº - 1952

340.- MAURICE P. Les endocardites bactériennes subaiguës. Rev. Prat. 11.6.56 p. 1838

341.- MAY E. Une nouvelle hormone thyroïdienne : thermothyrine Sem. Hôp. Paris 22.10.1943, 24 pp. 2546-2547

342.- MAYON-WHITE R.M. L'enfant pyrexique - Practitioner - Mars 1958 ; pp.298-304

343.- MEDVEI C.V. & STERN V. Wien. Klin. Woch. II : 326 - 1938

344.- MELNOTTE & CANTEGRIT Sur un cas complexe de maladie de Bouillaud Soc. Med. Nancy 26 Nov. 1952

345.- MELNOTTE P., SERRAULT R. & MOUREY M.. L'histoplasmose de Darling Soc. Med. Nancy, 10 Février 1954

346.- MELNOTTE P. Diagnostic biologique des brucelloses. Rev. Prat. 21.1.1955

347.- MERCADIER M. Comment détecter l'origine hépatique d'un abcès sous-phrénique Rev. Prat. 1er Sept. 1956, pp. 2447-51

348.- MENKIN V. Chemical basis of injury in inflammation Arch. Path. 36 : 269-288 - 1943

349.- MENKIN V. Chemical basis of fever - Science 100 : 337 - 1944

350.- MENKIN V. Biochemicals Mechanisms in Inflammation - Second Edition 440 p. Springfield - Illinois - Thomas 1957, p. 236

351.-MMENKIN V. Pyrexin, pyrogenic factor of inflammatory exudates, and its relation to some bacterial pyrigens. J. Lab. Clin. Med. 46 : 423-442 - 1955

351bis.- Chemical basis of fever with inflammation - Arch. Path. 39 : 28-36 - 1945

352.- MERCHAUT R., LOURIA D. & Coll. Revue de la littérature à propos de 3 cas d'endocardite fungique - Annals of Int. Med. 49 - 1958 Nº 2 pp. 242-266

353.- MESSMER E. Zeitschr. Klin. Med. 151 220 - 1954

354.- MICHON P., DORNIER R. & PONS J. Polyangéionévrites essentielles fébriles anodulaires histologiquement muettes . ACTH sensibles Soc. Med. Hôp. Paris 28 Mai 1954

355.- MILLIEZ P. & BONNENFANT F. Maladies infectieuses, Paris 1955 - Flammarion

356.- MILLCHAP J.C., MADSIN JA & ALEXORT L.M. Crises fébriles : indications pour un traitement anticonvulsivant continu et observations sur le pronostic - 69ème réunion annuelle de la Soc. Am. Ped. 6, 7 et 8 Mai 1959 - Am. J.

357.- MONGES H. & JULIEN A. Etude clinique du cancer primitif du foie Rev. Prat. 21 Février 1958 - pp. 597-606

358.- MORIN M. & NEUNA A. ACTH, cortisone et infections - Rev. Prat. 21.3.1952

358bis.- MORIN M. & PEROL R. Leptospisose ictéro-hémorragique Rev. Prat. 11 Novembre 1958 - pp. 3351-3359

359.- MORNET M. Effet hyperthermisant de la progestérone - Thèse Paris - 1951

360.- MOUQUIN M. Endocardites secondaires des cardiaques - Rev. Prat. 11.6.56 - p. 1858

361.- MRYCZKA W. Contribution à l'étude des fièvres ovariennes et ménopausiques Thèse Paris - 1942 N° 37

362.- MYERS G.B., GOTTLIEB A.M., MATTMAN P.E., ECKLEY G.M. & CHASON J.L. Joint and Sketetal manifestations in sarcoïdosis The Amer. Journ of Med. 1952 Vol XII, N° 2 p. 161

363.- NATHAN J.J. 9 SNAPPER I. Am. Int. Journ. Med. 1958 N° 4 - pp.647-653

364.- NETTER A., Melles LAMBERT A. & RAMPON Les fièvres endocriniennes Rev. Prat. 1er Octobre 1952 pp. I66I-I664

365.- NETTER A., MATHE C., POTTIER R., DINET-LAULANIE Mme. Obésités fébriles para-basedowiennes avec céphalées Bull. & Mem. Soc. Med. Hôp. Février 1949 - p. 111

366.- NETTER A., MAZINGARBE A., LAMBERT A. & TROISIER S. Les formes fébriles de l'ovaire scléro-kystique C.R. Soc. Franç. Gyn. - Fév. 1951 21 N° 2 pp. 84-89

367.- NICAUD P. La périartérite noueuse - Maladie de Kussmaul Masson Ed. Paris - 1946

368.- OHR A. Détérioration du coeur par la fièvre - Pourquoi combattons-nous la fièvre ? Mselv. f. Kinderh. T. 84 N° 1-2, 12 Août 1940

369.- O'LEARY P.A., BRUNSTING L.A., BAGGENSTON A.H., HARGRAVES M.A., ZIMMER F.E. & MICHELSON H.E. Symposium sur le lupus érythémateux. Procedings staffs meetings Mayo Clinic 22.IO.I952 - p.I67-75

370.- OLHAGEN B. Nord. Med. 34 : 992 - 1947

370bis.- OLHAGEN B. Svenska Läkardidn 51 : 7 - 1954

371.- OLMER J. & MONGIN M. Le diagnostic clinique des grandes pyrexies. Rev. Prat. 1er Octobre 1952 2 N° 25 1647-1653

372.- OLMER J., GASCARD R. & MURATORE R. Quelques aspects de la tuberculose splénique - Sem. des Hôp. pp. 2281-2287 - 1954

373.- OLMER J. & PERDRIX L. Diagnostic du R.A.A. dans sa forme classique Rev. Prat. 21 Janvier 1959 - p. 245

374.- OSLER W. In the principles and practice of medicine 3d Ed. 1898, D. Apple ton & C° New-York pp. 1119-1120

375.- OSMUNDSON P.J., MARTIN W.J., MERRITT W. & STROEBEL C.F. Brucellosis ; Report of unusual case Proc. Staff Meet Mayo Clin. 32 : 58-64 (Fev. 6) p. 195

376.- PAGE A.R., GOOD R.A. Etudes sur la neutropénie cyclique - A.M.A. Journal of Diseases o Chlidren, 94, N° 6 pp. 622-661

377.- PALMER R. & DEVILLERS J. Action thermique des hormones sexuelles chez la femme - C.R. Soc. Franç. de Gyn. 4 Mars 1939

377bis.- PARILLO O.J. Disseminated mucotic, Disease. J.A.M.A. 144 - 747 - 1950

378.- PARONETTO F. Morphologic demonstration of hepatic immune reaction in liver diseases - Gastro-Entero (Baltimore) pp. 556-557 Avril 1961

379.- PARAF A. & CAROLI J. Septicémies colibacillaires
Rev. Med. Chirurg. Mal. du Foie - 1952 pp. 17-28

380.- PATON J.H.P. The mean temperature of healthy girls
Brit. M. J. 2 : 142 - 1932

379bis.- PASSELECQ A. L'éosinophilie au cours de la périartérite noueuse
Savaleur clinique, diagnostique et pathogénique
Thèse Paris 1953

381.- PAUTRIER L.M. Lupus érythémateux aigu. Formes cliniques. Considérations générales -Rapport au 8ème Congrès dermat. et syph.
Nancy Mai 1953 - p. 121

381bis.- PAUTRIER L.M. Maladies du collagène (collagénoses) P.M. 9.2.52 p. 173

382.- PAYET M., GANAIN R. & RENE P. Le cancer primitif du foie - Etude critique à propos de 240 cas - Rev. Int. Hépatol. 1956, 6, pp. 1-86

383.- PEARL R. Introduction to medical biometry and statistics
Ed. 3 Philadelphie 1940 - W.B. SAUDERS C° p. 359

384.- PESTEL M. Le concept des maladies du collagène - Considérations générales
Rev. Prat. 1er Nov. 1955 pp. 2887-94

385.- PETERSDORF R.G. & BENNETT I.L. Jr. Studies on pathogenesis of fever
VII.- Comparative observations on production of fever by inflammatory exudates in rabbits and dogs.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 100 - 1957

386.- PETERSDORF R.G., KEENE W.R. & BENNET I.L. Jr. Studies on pathogenesis of fever IX Characteristics of endogenous serum pyrogen and mechanism governing its release - J. Exper. Med. 106 : 787-809 - 1957

387.- PETERSDORF R.G. & BENNETT I.L. La fièvre factice
Ann. of. Int. Med. - Juin 1957 46 N° 6 1039-1062 9 fig.

388.- PETERSDORF R.G., BEESON P.B. Fever of unexplained origin - Report of 100 cases - Medicine Baltimore 40 : 130 Feb. 1961

389.- PICKERING G. Regulation of body temperature in Health and Disease (Croonian lecture) Lancet I, I-9 (Jan.-4) ibid I : 59-64 (Janv-II) 1953

390.- PIERROU M., MIMOUNE G. & VASTEL G. Une importante épidémie de fièvre Q. (175 cas) observée à Batna (Algérie) -
Presse Med. 1956 p. 471

390bis.- PINKERTON H. & IVESON L. Histoplasmosis - Arch. Int. Med. 90 : 456 - 1952

391.- PHIPPS J.F. Obésité fébrile avec tachycardie - Thèse Paris 1950, N° 29

392.- POTVLIEGE P. Syndrôme de panmyélophtisie et tuberculose généralisée à lésions nécrotiques - Acta clinica belgica 1953 - fasc. 2
Mars-Avril, p. 203

393.- PREVOT A.R. & TARDIEUX D. Rôle de certains microbes anaérobies de la famille des Corynebactéries - Ann. Institut Pasteur Janv. 1953 p. 879

394.- PULLEN R.L. Communicable diseases - Philadelphia LEA & FEBRIGER - 1950

395.- RAVINA A., SESTIER M.M., PONS B. & REBOUL R. Action antithermique de la phénylbutazone et de l'amidopyrine-phénylbutazone.
Soc. Med. Hôpt. Paris 23 Octobre 1953

396.- RAVINA A., CLAISSE R., PRESTEL M., LAPLANCHE C. & DURNERIN D.
Tuberculose splénique à forme de grande leucopénie et d'anémie fébrile guérie par la streptomycine et la splénectomie
La Presse Med. 21 Juin 1952 - Nº 43 p. 942

397.- RAYNAUD R., d'HESHOUGUES J.R., P. & V. PASQUET
Les glucoportéines sériques dans le rhumatisme articulaire aigu. Intérêt clinique de leur fractionnement électrophorétique - Soc. Med. Hôp. Paris 5 Mars 1954

398.- REIFENSTEIN E.C., REIFENSTEIN E.C.P. & REIFENSTEIN G.H.
A variable symptom complex of undetermined etiology with fatal termination - Arch. Int. Med. p. 553 - 1939

399.- REIMANN H.A. Habitual hyperthermia
J.A.M.A. 99 : 1860 - 1932

400.- REIMANN H.A. The problem of long-continued low-grade fever
J.A.M.A. 107 : 1089 - 1936

401.- REIMANN H.A. Periodic disease - Medicine 30 : 214-245 - Sept. 1951

402.- REIMANN H.A. Arch. Int. Med. 1935, 55 : 792

403.- REIMANN H.A. J.A.M.A. 1936 - 107 : 1089

404.- REIMANN H.A. J.A.M.A. 1949 - 141 : 175

405.- REIMANN H.A. Infections Diseases - Arch. Int. Med. 91 : 353 : 1953

406.- REIMANN H.A. Periodic disease - J.A.M.A. 136 : 239 - 1948

407;- RIBAUT L. Les fièvres simulées - Vie Med. Juin 1957 pp. 811-813

408.- RICHARDSON J.S. Pyrexie d'origine indéterminée et fièvre psychogénique
Practitionec - Janv. 1953 170 Nº 1015, 61-66

409.- RICHIN & LAMBLING A. Intérêt des méthodes cytologiques dans le diagnostic des cancers gastriques et oesophagiens.
Soc. Med. Hôp. Paris 1er Avril 1955

410.- RIGONI M. La fièvre aseptique
Minerva Med. 24 Nov. 1951 42 Nº 80, 877-879

411.- RIMBAUD & RIOUX J.A. Les moniliases au cours des traitements par les antibiotiques - Conceptions pathogéniques
Presse Med. 1955 p. 701

412.- ROBB-SMITH A.H.T. The concept of collagen diseases
The Practitioner, Aoôut 1954 - pp. 117-124

413.- RONCATO A. Bottazzi "Trattato di Fisiologia" - Ed. Vallardi, Milano 1942

414.- ROTTINO A., JOFFE A. & HOFFMANN G. Phenylbutazone (butazolidine) a useful chemotherapeutic agent for Hodgkin's Disease
A.M.A. Archives of Entenrnal Medecine Nº 4 pp. 561-570
Avril 1954

415.- ROUSSEAU J. La biopsie par forage - Bull. Assoc. franç. Etud. Cancer 55, Nº 3

416.- ROUX M. Les cancers du colon - Revue Prat. 11 Mai 1956 pp. 1511-25

417.- ROWLEY D. Rapidly induced change in level of non-specific immunity in animals. Brit. J. EXper. Path 37 : 223-234 - 1956

418.- ROWLEY D., HOWARD J.G. & JENKIN C.R. Fate of 32 P. labelled bacterial lipo polysaccharide in laboratory animals - Lancet I : 366 - 1956

419.- RICKEWAERT A. Etiopathogénie du R.A.A. - Rev. Prat. 21.I.1959 p. 229

420.- SAINT-PIERRE P.E., BERGERON J. & FEUILTAULT R.
Problème diagnostique d'un cas d'hyperthermie
Laval Med. Sept. 1958 191-194

421.- SANDOR M.G. La fiche réticulo-endothéliale dans le myélome multiple.
Acad. Nat. Med. 12 Juillet 1955

422.- SANTY P., BERNARD B. & GALY P. Tumeurs chirurgicales du médiastin.
Journ. franç. de med. & chirurg. thoraciques - Tome IV N°1 - 1956

423.- SAUVAGE R., LE BRIGAND H. & MERLIER M. A propos de 30 cas de tumeurs dites du médiastin - Acad. Chir. 7 Avril 1954

424.- SCHIAVO C.D. Remarques sur un cas d'hyperthermie simulée
Sem. Med. 3 Sept. 1959 pp. 403-404

425.- SCHIRGER A., DEARNING W.H., WAUGH J.W. Intermittent fever over 17 year period in a patient with hypersplenism due to brucellosis
Proc. Mayo Clinic 34 : 262-4 - 13 May 1959

426.- SCHNEIDER J. La lambliase - Etude clinique et traitement - La distomatose hépatique en France - Rev. Prat. 11 Sept . 1954

427.- SCHNUR S. Malingering responsible for long-continued unexplained fever.
South. M.J. 33 : 768 - 1940

428.- SELDINGER S.I. Acta Radol. 39 : 368 - 1953

429.- SELYE H.- Da Patrono V ; in "Enciclopedia Med. Ital" voce Adattamento
Ed. Sansoni - 1951

430.- SEXTON R.C., EYLES D.E., DILLPAN R.E. Adult toxoplasmosis
The Amer. Journ. Med. Vol. XIV N° 3 - Mars 1953 pp. 366-377

431.- SERRE H. & SIMON L. Hirsoire d'une ostéose prostatique - Valeur diagnostique décisive du test oestrogénique - Evolution radiologique des métastases osseuses prostatiques sous oestrogénothérapie.
Soc. Med. Montpellier - 24 Janvier 1958

432.- SIEGEL V. Prolonged fever in rheumatoïd arthritis : report of a case complicated by pneumonia and gastric hemorrhage.
J. Med. Soc. New-Jersey 58 : 57-59 - Feb. 1961

433.- SIGUIER F. & SEBAOUN J. Maladies périodiques avec crises de syalorrhée et neutropénie cycliques.
Soc. Med. Hôp. Paris 22 Janvier 1954

434.- SIGUIER F., ZARA M. & SEBAOUN J. Formes aberrantes et frontières nosologiques de la maladie périodique - 22 Janvier 1954

435.- SIGUIER F., BETOURNE C., J. BONNET de la TOUR & NIVET M.
A propos des collagénoses - Un cas de syndrôme de Wegener
Soc. Med. Hôp. Paris - 8 Février 1957

436.- SIGUIER F., BETOURNE C., J. BONNET de la TOUR & NIVET M.
Dermatomyosite et tumeur maligne de l'ovaire - 15 Février 1957

437.- SIGUIER F. Maladies vedettes - Paris 1957 - Ed. Masson

438.- SIGUIER F., BETOURNE C., LEVY R., DAUSSET Y & GUEDON
Agammaglobulinémie acquise de l'adulte avec splénomégalie
Soc. Med. Hôp. Paris - 15 Nov. 1957

439.- SIGUIER F., BETOURNE C. & J. BONNET de la TOUR
Le lupus érythémateux hydralazinique
Soc. Med. Hôp. Paris 15 Nov. 1957

440.- SIGUIER F., BETOURNE C. & KAHN M.F. - Tableau général et place nosologique de la périartérite noueuse -
Rev. Prat. 1er Novembre 1958 - pp. 3197-3205

440bis.- SIGUIER J. Les médicaments antipyrétiques
La Vie Médicale - Juin 1957, pp. 761-768

441.- SMITH M.R. & WOOD W.B.Jr. Unpublished data

442.- SMITH D.S. Fever of undetermined etiology
J. Michigan M. Soc. 28 : 125 - 1935

443.- SMITH D.S. Fever of undetermined etiology
J. Michigan M. Soc. 125 - 1939

444.- SPINK W.W. Pathogenesis of human - Brucellosis
Ann. int. Med. 29 : 238 - 1948

445.- Soc. Franç. de Path. Resp. - Journées de Saint-Etiane, 25 & 26 Juin 1955
Les formes médiastino-pulmonaires de la maladie de B.B.S.

446.- SOREL R., BARDIER A. DALOUS A. Les hyperthermies du nourrisson
Vie Med. Juin 1957 - pp. 793-800

447.- SUMNER W.A. Standford Med. Bull. 12 : 129 - 1954

448.- TERRASSE J., LAURAS H., MOINADE S., CAVAROC M., B. de la GUILLAUMERIE
Un diagnostic erroné de syndrôme de Zollinger-Ellison
Rev. Prat. 1er Octobre 1961 pp. 2541-2543

449.- THEVENIN P. Les fièvres d'origine ovarienne, de cause hormonale.
Thèse Paris 1939, N° 1 - 504

450.- THIERS M. Phénomène de Schwartzmann-Sanarelli au cours d'un état cliniquement apparenté à la périartérite noueuse
Soc. Med. Hôp. Paris 21 Nov. 1958

451.- TOMPKRIS J. Obst. and Gyn. Brit. Emp. 1945 - 52 : 241

452.- TOLOUBEEVA N.A. A propos de la subfébrilité
Klinitcheskaïa Med. (russe) - 1955 N° 12 - 42-47

453.- TUBIANA M., KRUH J., MATHE G., LEPRAT J. & BERNARD J.
Soc. Med. Hôp. Paris 13 Juin 1952

454.- TURIAF J. La périartérite noueuse - Rev. Prat. 1.11.55 pp. 2895-905

455.- TURIAF J. Asthme et périartérite noueuse
Toulouse Med. 1954 N° 5, pp. 257-266

456.- TURIAF J. Les déterminations ganglio-médiastinales et pulmonaires de la sardoïdose de B.B.S. - Rev. Prat. 11.2.53 - p. 277

457.- TRUC E. Les grosses prostates cancéreuses
Rev. Prat. 21.4.1955 pp. 1191

458.- VAN DER BOGERT F. & MORAVIC C.L. Body temperature variations in apparently healthy children - J. pediat. 10 : 466 - 1937

459.- VESIN P., RENAULT H. & CATTAN R. L'hypoproténiémie idiopathique - Etude de son mécanisme par le test au polyvinylpirrolidone I-131
Soc. Med. Hôp. Paris 6 Mars 1959

460.- VESIN P. PAOLAGGI J., DOMART A. & CATTAN R.
Hypoprotéinémie idiopathique avec hypogammaglobulinémie - Oedèmes normo-aldostéroniques - Polyglogulie
Soc. Med. Hôp. Paris 18 Avril 1958

461.- VESIN P., GALLONEDEC P., VALLA A. & CATTAU R.
Hypogammaglobulinémie et réticulose
Soc. Med. Hôp. Paris 23 Mai 1958

462.- VERMENOUZE P. Encore une fièvre au long cours
Presse Medicale - 5 Novembre 1958 - p. 1730

463.- VOGT H. Maladie de B.B.S. (Etude clinique et anatomique pathologique)
Helvetica Madica Acta - 1949, Série A. Suppl. Vol.16 Fasc. 6

464.- VOLPE F. & SCARPA A. "Il Polic. Sez. Prat." 45 1265 - 1948

464bis.- WAHL R. Streptocoques et rhumatismes
Sem. Hôp. Paris p. 473 - 1955

465.- WALLBERG Nord. Med. 1949 - 41 : 470

466.- WAITER I. & MANTZ J.M. V.S. et cancer au début
Soc. Med. Strasbourg - 27 Octobre 1956

467.- WATRIN J., DUPERRAT B., BEUREY J., GAY PRIETO J., PAUTRIER L.M., GATE J., MOREL P., BOLGER M. & LE SOUED M.
Lupur érythémateux aigu - VIIIème Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française .
Nancy et Vittel 29-30 Mai 1953

468.- WATRIN J., BEUREY J. MOUGEOLLE J. & MOUREY A.
Les Moniliases cutanées et viscérales
Soc. Med. de Nancy - 27 Janvier 1954

469.- WEILL J.P. & MANY P. Séro-diagnostic de WRIGHT positif chez 2 cancéreux
Soc. Med. Strasbourg - 27 Mars 1954

469bis.- WEIL P.E., CHEVALLIER P., & CHRISTOL D.
Calcifications spléniques et tuberculose de la rate
Soc. Française d'Hématologie - 20 février 1946

470.- WEINSTEIN E.C., GERACI J.F., GREENE L.F.
Hypernephroma presenting as fever of obscure origin.
Proc. Mayo Clin. 36 : 12-19 Janvier 1961

471.- WEBER O. experimentelle Studien über Pyämie, Septicämie und Fieber
Deutsche Klin. 16 : 461, 1864 Ibid 17 : 13, 1864

472.- WILLIAMS M.H. Anote on the temperature of 1.000 children
Lancet I : 1192 - 1912

473.- WHITE K.L. & LONG Jr. W.N. Incidence de la fièvre psychogénique dans un hôpital d'Université.
J. Chronic. Dis. Novembre 1958 - 567-586

474.- WOLF S. & WOLF HG. Intermittent fever of unknown origin
Arch. Int. Med. 70 : 293 - 1942

474bis.- WOLF & JACOBS New Orleans Med. and Surg. Journ. 1947 99 : 441

475.- WOOD Q.B. Etudes sur les causes des fièvres.
New-England - J. Med. 22 Mai 1958 288 N° 21 pp. I023-I03I
17 fig.

476.- WOOD W.B.Jr. Role of endogenous pyrogen in genesis of fever. To be publisched.

477.- WOOD W.B. Jr. Fever - Scient. Am. 196 : 62-68 June 1957

478.- WORMS R., ALBAHARY C. & CLAY R.
Lupus érythémateux disséminé à forme d'asystolie fébrile
Soc. Med. Hôp. Paris 16 Novembre 1956

478bis.- WORMS R. Les abcès non amibiens du foie
Rev. Prat. 1er Sept. I956 pp. 2409-33

479.- WYNNF.B. The psychic factors as an element in temperature distrubance shown by some observations in the selective draft.
J.A.M.A. 73 : 31 - 1919

480.- X La fièvre d'origine inconnue
Am. J. Med. Avril 1954 N° 4 58I-589

48I.- ZADOR L. Lancet 2 - 256 - 1948

482.- ZIMMZEMANN G. Ueber "das Fieber" und die Eigenwärme dr Gesunden und Kranken
Arch. f. d. Path. u. Therap. I 1-61 - 1851-1855

483.- ZWIEFACH B.W. & THOMAS L. Relationship between vascular manifestation of shock produced by endotoxin, trauma, and hemorrhage. I. Certain similarities between reactions in normal and endotoxin-tolerant rats.
J. Exper. Med. 106 : 385-40I - 1957

406bis.- REVOL L. La forme classique de la maladie de Hodgkin
Rev. Prat. 11.6.57 pp. 1845-57

1.- BERNARD E. et WEIL J. Diagnostic clinique et radiologique du cancer broncho-pulmonaire.
Rev. Praticien, 11 Mars 1961, PP. 785-801

2.- BETOURNE C., SARRAZIN A. et SIGUIER F.-
Les manifestations articulaires des collagénoses. Rev. Praticien - 1er Juin 1960, PP. 1726 - 1731.

3.- BLACK P.H., KUNG L.I. and SCHWARTZ M.N.-
Salmonelloses A review of some unusual aspects - New Eng. J. Med. 811-816 and 921-927 - 1960.

4.- BOUDIN G., BARBIZET J., DALLOZ J.C. -
Cryoglobulinémie et lympho-réticulo-sarcome - Presse méd. 1959, 594.

5.- BOUSSER J., CHRISTOL D. -
Classification pratique des anémies - Rev. Prat. 21 Fév. 1961, PP. 555-564.

6.- BROCARD H. - Comment examiner un cancer broncho-pulmonaire - Rev. Prat. 11 Mars 1961, PP. 803-816.

7.- CROIZAT P. et CREYSELL R. - Les troubles des protéines du sérum dans les hémopathies malignes - Rev. Prat. 21 Fév. 1961, pp. 587-596

8.- FAUVET J. et ROUJEAU J. - Les dérivés cortisoniques dans le traitement du cancer et de la lympho-granulomatose maligne - Revue Praticien, 1er Sept. 1960, PP. 2405-2425.

9.- FOGEL R. et LEWIS S. - Diagnosis of brucella melitensis by percutaneous needle biopsy of the liver - Ann. Int. Med., 204, 1960

10.- GADRAT J., QUERCY J., Mme André et BERNADET -
Sur une grande éosinophilie sanguine avec splénomégalie (syndrome de Chalier Levrat). - Soc. Med. Bordeaux 23 Avril 1960

11.- HEREMAM J.- Les globulines sériques du système gamma. Leur nature et leur pathologie - Masson ed. 1960

12.- LABADIE P.- Les méthodes d'étude des protéines en dehors de l'électrophorèse - Revue Prat. 1er Mai 1961, PP. 1393-1399

13.- Même auteur - L'immuno-électrophorèse - Son principe, ses résultats Rev. Prat. 11 Déc. 1960, PP. 3535-3543

14.- LELONG M., BERNARD J., DESMONTS G., COUVREUR J. -
La toxoplasmose acquise - Etude de 227 observations.
Arch. Franç. Pédiatrie XVII, n° 3, 1960, pp. 281-331.

15.- MICHON P. et STREIFF. F. - Macroglobulinémie de Waldenström Masson et Cie ed., Paris 1960.

16.- MICHON P., LARCAN A., HURIET C., STREIFF F. et BABUT J.M.
A propos des thromboses veineuses récidivantes - Essai de classification étiologique et pathogénique. - Soc. Méd. Hôp. Paris - 20 Mai 1960.

17.- OLMER J., MONCIN M., MARTIN M.,
Intérêt de l'électrophorèse sur papier dans les leucoses, les réticulopathies malignes et dans l'individualisation des dysglobulinémies malignes. Presse Méd. 1956, 101.

18.- PARAF A. et BONNEVILLE -
Etude clinique des thromboses splénoportales - Soc. Méd. Hôp. Paris, 20 Déc. 1960.

19.- MICHON P., LARCAN A. et VERT S. -
Aspects trompeurs d'une dermatomyosite - Soc. Franç. Dermato. Réunion Nancy 16 Nov. 1958

20.- SARRAZIN A., LEBORGNE P., BETOURNE C. et SIGUIER F.-
Corticothérapie dans les maladies infectieuses et dans les maladies du collagène. Rev. Prat. 11 Nov. 1960 PP. 3187-96

21.- SERRE H. et SIMON L. - Les nouvelles méthodes de diagnostic biologique en rhumatologie - Rev. Prat. 1er Juin 1960, PP. 17-01-1710

22.- SMITH R.B.W., SHEEHY T.W., SOTHBERG H., USAF, A.M.A. - Arch. of Int. Med., 102, Nov. 1958, n° 5, PP. 777-789 (72 références sur Hodgkin et grossesse).

23.- VIEUX R., L'électrophorèse du sérum au cours des hémopathies maoignes (à propos de 173 observations) - Thèse Médicale, Lyon 1955.

24.- JOMAIN A., GERARD-MARCHANT R., HEROVICI C. - E.M.C. 18.560 A. 10 - Tome 2 - Sept. 58, Cancer de la prostate.